

# Соматические заболевания у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами

## I. Распространенность, влияние фармакотерапии и неравенство в оказании медицинской помощи

MARC DE HERT<sup>1</sup>, CHRISTOPH U. CORRELL<sup>2</sup>, JULIO BOBES<sup>3</sup>, MARCELO CETKOVICH-BAKMAS<sup>4</sup>, DAN COHEN<sup>5</sup>, ITSUO ASAI<sup>6</sup>, JOHAN DETRAUX<sup>1</sup>, SHIV GAUTAM<sup>7</sup>, HANS-JURGEN MULLER<sup>8</sup>, DAVID M. NDETEI<sup>9</sup>, JOHN W. NEWCOMER<sup>10</sup>, RICHARD UWAKWE<sup>11</sup>, STEFAN LEUCHT<sup>12</sup>

<sup>1</sup>University Psychiatric Center, Catholic University Leuven, Leuvensesteenweg 517,3070 Kortenberg, Belgium; <sup>2</sup>Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA; <sup>3</sup>Department of Medicine - Psychiatry, University of Oviedo-CIBERSAM, Spain; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Institute of Cognitive Neurology, and Department of Psychiatry, Institute of Neurosciences, Favaloro University Hospital, Buenos Aires, Argentina; <sup>5</sup>Department of Epidemiology, University of Groningen, The Netherlands; <sup>6</sup>Japanese Society of Transcultural Psychiatry; <sup>7</sup>Psychiatric Centre, Medical College, Jaipur, India; <sup>8</sup>Department of Psychiatry, University of Munich, Germany; <sup>9</sup>University of Nairobi and Africa Mental Health Foundation, Nairobi, Kenya; <sup>10</sup>Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA; <sup>11</sup>Faculty of Medicine, Nnamdi Azikiwe University, Nnewi Campus, Nigeria; <sup>12</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München, Munich, Germany

*Продолжительность жизни людей с тяжелым психическим заболеванием (ТПЗ) меньше по сравнению с общей популяцией. Эта повышенная смертность в основном обусловлена соматическими заболеваниями. Мы сообщаем о показателях распространенности различных соматических заболеваний, а также важного индивидуального выбора образа жизни, побочных эффектов лечения психотропными препаратами и неравенства в доступе, использовании и предоставлении медицинской помощи, которые вносят вклад в эти неблагоприятные исходы соматического здоровья. Мы провели поиск в MEDLINE (1966-август 2010), сочетая термины медицинских предметных рубрик (Medical Subject Headings; MeSH-термины) шизофрении, биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства с различными MeSH-терминами общих категорий соматических заболеваний, чтобы отобрать путем перекрестных ссылок подходящие обзоры и дополнительные сходные исследования для определения величин распространенности и факторов, которые вносят вклад в повышенные показатели заболеваемости и смертности. Более распространенными среди лиц с ТПЗ по сравнению с общей популяцией являются заболевания, связанные с питанием, метаболические, сердечно-сосудистые, вирусные заболевания, заболевания дыхательных путей, опорно-двигательного аппарата, сексуальная дисфункция, осложнения беременности, стоматогнатические заболевания и, возможно, рак, связанный с ожирением. Создается впечатление, что образ жизни, а также специфические факторы, связанные с лечением, ответственны за большую долю повышенного риска большинства из этих соматических заболеваний. Более того, достаточно доказательств того, что пациенты с ТПЗ с меньшей вероятностью получают медицинскую помощь по поводу большинства из этих болезней на стандартном уровне. Факторы образа жизни, относительно легкие для измерения, недостаточно принимаются во внимание при скрининге; базовое тестирование по многочисленным важным соматическим параметрам выполняется неудовлетворительно. Кроме модифицируемых факторов образа жизни и побочных эффектов психотропных препаратов, для лиц с ТПЗ следует улучшить доступ к медицинской помощи и ее качество.*

**Ключевые слова:** соматические заболевания, тяжелые психические заболевания, биполярное расстройство, депрессия, шизофрения, психотропные препараты, неравенство в сфере здоровья

(*World Psychiatry 2011; 10; 52-57*)

Ряд обзоров и исследований продемонстрировал, что у людей с тяжелым психическим заболеванием (ТПЗ), включая шизофрению, биполярное расстройство, шизоаффективное расстройство и большое депрессивное расстройство, отмечается значительная смертность, в 2-3 раза превышающая таковую в общей популяции (1-21). Этот разрыв по показателю смертности, который выражается в сокращении ожидаемой продолжительности жизни у пациентов с ТПЗ на 13-30 лет (4,5,22-27), в последние десятилетия увеличился (11,28-30), даже в тех странах, где качество системы здравоохранения в целом признается хорошим (11). Около 60 % этой повышенной смертности обусловлено соматическими заболеваниями (27,31).

Лица с ТПЗ склонны к многочисленным и разнообразным проблемам соматического здоровья (табл.1). Хотя эти заболевания распространены и в общей попу-

ляции, их влияние на лиц с ТПЗ значительно сильнее (31,32).

Хотя плохое состояние соматического здоровья пациентов с ТПЗ зависит от многих факторов (33), повышенная заболеваемость и смертность, наблюдаемые в этой популяции, в основном обусловлены большей распространенностью модифицируемых факторов риска, многие из которых имеют отношение к индивидуальному выбору образа жизни (31). Однако это не все. Складывается впечатление, что соматическому благополучию лиц с (тяжелым) психическим заболеванием десятилетиями не уделялось внимания (15) и все еще не уделяется сегодня (7,34-39,40,41). Все больше доказательств того, что в эти неблагоприятные исходы с точки зрения соматического здоровья вносит вклад неравенство не только в доступности и использовании медицинской помощи, но также и в ее предоставлении (33-

**Таблица 1** Соматические заболевания с повышенной частотой встречаемости при тяжелом психическом заболевании (из 15)

Категория заболеваний	Заболевания, связанные с питанием и метаболические заболевания
Соматические заболевания с повышенной частотой	Туберкулез (+)
Бактериальные инфекции и микозы	ВИЧ (++) , гепатит В/С (+)
Вирусные заболевания	Рак, связанный с ожирением (+)
Новообразования	Остеопороз / сниженная минеральная плотность костей (+)
Заболевания опорно-двигательного аппарата	Плохое состояние зубов (+)
Стоматогнатические заболевания	Нарушение функции легких (+)
Заболевания дыхательных путей	Сексуальная дисфункция (+)
Урологические заболевания	Акушерские осложнения (++)
Гинекологические заболевания и осложнения беременности	Инсульт, инфаркт миокарда, гипертония, другие сердечные и сосудистые заболевания (++)
Сердечно-сосудистые заболевания	Ожирение (++) , сахарный диабет (+) , метаболический синдром (++) , гиперлипидемия (++)

(++) очень надежные свидетельства повышенного риска, (+) надежные свидетельства повышенного риска

39). Взаимное влияние пациента, предоставляющего помощь лицу и системных факторов создают ситуацию, при которой доступ к медицинской помощи и ее качество для лиц с ТПЗ становятся проблематичными (31). Не то, чтобы это было совсем неожиданно, поскольку сегодня мы находимся в ситуации, когда разрыв внутри страны и между странами в доступе к помощи больше, чем в недавнем прошлом (42). Таким образом, эта растущая проблема медицинской коморбидности и ранней смертности людей с ТПЗ требует срочного вмешательства.

Эта статья освещает распространенность соматических проблем среди лиц с ТПЗ. Далее рассматриваются факторы, влияющие на соматическое здоровье этих людей, такие, как психотропные препараты (антипсихотики, антидепрессанты и стабилизаторы настроения), индивидуальный образ жизни (например, курение, диета, физическая активность), психиатрические симптомы, а также неравенство при оказании медицинской помощи. Это скорее избирательный, чем систематический обзор клинических данных по соматическим проблемам у пациентов с ТПЗ, поскольку мы не включили сюда все соматические заболевания. Мы провели поиск в MEDLINE (1966-август 2010) данных по эпидемиологии, заболеваемости и смертности с точки зрения связи между соматическими заболеваниями и шизофренией, биполярным расстройством, большим депрессивным расстройством. Мы сочетали термины медицинских предметных рубрик (Medical Subject Headings; MeSH-термины) для этих психиатрических заболеваний с различными MeSH-терминами крупных категорий общесоматических заболеваний. Включены обзоры, подходящие для определения распространенности и факторов, вносящих вклад в повышение показателей заболеваемости и смертности. Проводился поиск по спискам источников обзоров по дополнительным сходным исследованиям. Более того, при необходимости получения более конкретной информации для некоторых общих категорий соматических заболеваний (например, респираторные заболевания) в качестве поискового термина мы использовали также название конкретного соматического заболевания.

## СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ТПЗ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИЕМ ПСИХОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

### Ожирение

Ожирение становится значительным и все возрастающим критическим состоянием здоровья как в развитых, так и развивающихся странах (43,44). У людей с ожирением меньше продолжительность жизни и выше риск ряда общемедицинских состояний, включая сахарный диабет II типа (СД) (относительный риск, ОР>3), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (ОР>3), дислипидемию (ОР>3), гипертонию (ОР>2-3), проблемы с дыханием (ОР>3), аномалии половых гормонов (ОР>1-2) и некоторые виды рака, например, прямой кишки (ОР>1-2) (22,45-49, 50).

Существует несколько методов оценки избыточного веса и ожирения. Индекс массы тела (ИМТ) является прямым вычислением на основании роста и веса (кг/м<sup>2</sup>). ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> соответствует избыточному весу, ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> — ожирению (31). Известно, что ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> уменьшает ожидаемую продолжительность жизни (48, 51). Однако на основании данных о более высоком риске заболеваемости и смертности при ИМТ ниже 30 кг/м<sup>2</sup> в азиатских популяциях порог определения избыточного веса для этих популяций изменен на ИМТ  $\geq 23$  кг/м<sup>2</sup>, а порог ожирения — на ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Обхват талии (ОТ), измеряющий абдоминальную или центральную тучность, является потенциально более валидным и адекватным по сравнению с ИМТ предиктором риска ССЗ, СД II типа и других метаболических состояний риска (31). Накопленные данные свидетельствуют, что для азиатских популяций должны применяться меньшие крайние точки по показателю ОТ, так как они склонны к заболеваемости и смертности, связанным с ожирением, при меньших значениях ОТ (52-56). Международная федерация диабета (International Diabetes Federation; IDF) предоставляет гендерно- и расовоспецифические критерии определения ОТ для выявления людей с центральным ожирением, модифицируя этот критерий таким образом, чтобы сделать его полезным для неевропеоидных популяций (табл. 2). Однако для определения адекватных крайних точек ОТ в различных этнических группах,

**Таблица 2** Этнотипические крайние значения обхвата талии, указывающие на абдоминальное ожирение (см. 57-62)

	Европейские, африканские южнее Сахары, средиземноморские и ближневосточные популяции	Южноазиаты, китайцы, этнические южно- и центральноамериканцы популяции	Японцы	Североамериканцы
Мужчины	≥94 см	≥90 см	≥90 см	≥102 см
Женщины	≥80 см	≥80 см	≥82-85 см	≥88 см

особенно для женщин, требуются долговременные проспективные исследования (57).

*Ожирение у пациентов с ТПЗ*

ТПЗ и ожирение перекрываются клинически значимым образом (45). Растущий объем данных указывает, что лица с ТПЗ находятся (по сравнению с общей популяцией) в зоне повышенного риска избыточного веса (т.е. ИМТ = 25-29,9; кроме азиатских популяций с ИМТ = 23-24,9), ожирения (т.е. ИМТ ≥ 30; кроме азиатских популяций: ИМТ ≥ 25) и абдоминального ожирения (см. табл. 2) (63-75), даже на ранних стадиях заболевания и/или без фармакотерапии (76-78). Риск ожирения у лиц с ТПЗ, однако, варьирует в зависимости от диагноза. У пациентов с шизофренией вероятность ожирения повышена в 2,8-3,5 раза (79). По некоторым исследованиям, проведенным в США и Канаде, коэффициент ожирения (ИМТ ≥ 30) у пациентов с шизофренией составил 42-60% (63,79,80). С другой стороны, у страдающих большим

депрессивным или биполярным расстройством, вероятность ожирения (ИМТ ≥ 30) повышена в 1,2-1,5 раза (44,69,70,81,82). Клинические исследования свидетельствуют, что до 68 % обращающихся за помощью пациентов с биполярным расстройством имеют избыточный вес или ожирение (83). Одно исследование обнаружило показатель ожирения (ИМТ ≥ 30) 57,8% у лиц с тяжелой депрессией (84).

У пациентов с ТПЗ, как и в общей популяции, ожирение связано с как с факторами образа жизни (например, недостаток физической активности, неправильное питание), так и с факторами, связанными с болезнью (негативные, дезорганизованные и депрессивные симптомы), а также лечением, включая влияние на вес некоторых психотропных агентов. Побочные явления, такие, как седация, также следует рассматривать в качестве потенциальных факторов, вносящих вклад в набор веса, в дополнение к до сих пор полностью не выясненному влиянию препаратов на аппетит и прием пищи (45,73,50,85-87).

**Таблица 3** Влияние на прибавку в весе психотропных агентов, используемых при ТПЗ (см. 45,63-65,87,95,99,104,120,121-130)

Класс препаратов	Потеря веса	Относительная нейтральность для изменения веса	Прибавка в весе	
Антидепрессанты	Бупропион Флуоксетин	Циталопрам	<i>Значительная</i> Амитриптилин	
		Дулоксетин		
Антиконвульсанты / стабилизаторы dd настроения	Топирамат Зонисамид	Эсциталопрам	<i>Умеренная</i> Имипрамин	
		Нефазодон		
		Сертралин	<i>Значительная</i> Нортриптилин	
		Венлафаксинд		
		Ламотриджин		<i>Умеренная</i> Пароксетин
		Окскарбазепин		
Антипсихотики	Арипипразол (у лиц до лечения) Молиндон (у лиц до лечения) Зипразидон (у лиц до лечения)	Амисульприд	<i>Значительная</i> Литий	
		Арипипразол		
		Асенапин	<i>Умеренная</i> Карбамазепин	
		Флуфеназин		
		Галоперидол		
		Луразидон		
Перфеназин	<i>Значительная</i> Илоперидон			
Зипразидон				
		Кветиапин	<i>Умеренная</i> Рisperидон	
		Тиоридазин		
		Зотепин		

Таблица 4 Рабочие определения MetC (см. 57,185-194)

Критерий	WHO (1998, 1999)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001, 2004)	AACE/ACE (2003)	IDF (2005)	IDF & AHA/NHLBI (2009)
Требуемый фактор	НПГ, НУГН, СД II типа и/или инсулиновая	Инсулиновая резистентность	Нет	Минимум один из специфических факторов риска (например, ожирение, сидячий образ жизни, возраст > 40 лет)	Центральное	Нет
	плюс любые 2 или более из следующих	плюс любые 2 из следующих	но любые 3 или более из следующих	плюс любые 2 или более из следующих	плюс любые 2 из следующих	но любые 3 или более из следующих
<b>Дополнительные факторы</b>						
Ожирение	Соотношение талия-бёдра >0,90 (мужчины) Соотношение талия-бёдра >85 (женщины) и/или ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup>	ОТ=94 см (мужчины) ОТ=80 см (женщины)	ОТ≥102 см (мужчины) ОТ≥88 см (женщины)	ИМТ >25 кг/м <sup>2</sup> или ОТ>102 см (мужчины) ОТ>89 см (женщины) (на 10-15 % меньше для неевропеоидов)		Увеличенный ОТ и специфичные для страны определения согласно IDF и АНА / NHLBI пока не будут доступны больше данных
Триглицериды	≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л)  или/не	>177 мг/дл (>2,0 ммоль/л)	≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л) или Л повышенного уровня триглицеридов	>150 мг/дл	≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л) или Л липидных нарушений	≥150 мг/дл (≥1,7 ммоль/л) (Л повышенного уровня триглицеридов является альтернативным индикатором)
ЛПВП-холестерин	<35 мг/дл (<0,9 ммоль/л) (мужчины) <39 мг/дл (<1,0 ммоль/л) (женщины)	<40 мг/дл (<1,0 ммоль/л) (мужчины и женщины) или Л дислипидемии	<40 мг/дл (<1,03 ммоль/л) (мужчины) <50 мг/дл (<1,29 ммоль/л) (женщины) или Л сниженного уровня ЛПВП-холестерина	<40 мг/дл (мужчины) <50 мг/дл (женщины)	<40 мг/дл (<1,03 ммоль/л) (мужчины) <50 мг/дл (<1,29 ммоль/л) (женщины) или Л липидных нарушений	<40 мг/дл (<1,0 ммоль/л) (мужчины) <50 мг/дл (<1,3 ммоль/л) (женщины) (Л сниженного уровня ЛПВП-холестерина является альтернативным индикатором)
Артериальное давление	≥160/90 мм рт. ст. (позже изменено на ≥140/90 мм рт. ст.)	≥140/90 мм рт. ст. или Л гипертонии	≥130/85 мм рт. ст. или Л гипертонии	>130/85 мм рт. ст.	≥130/85 мм рт. ст. или антигипертензивное	≥130/85 мм рт. ст. (антигипертензивное Л у пациента с гипертонией в анамнезе является альтернативным индикатором)
Глюкоза	НПГ, НУГН ≥110 мг/дл) ≥6,1 ммоль/л) или СД II типа	НПГ или НУГН ≥110 мг/дл) ≥6,1 ммоль/л) (но СД нет)	≥110 мг/дл ≥6,1 ммоль/л) (включая СД) (позже изменено на ≥100 мг/дл ≥5,6 ммоль/л) или Л повышенного уровня глюкозы	110-125 мг/дл	≥100 мг/дл ≥5,6 ммоль/л) или диагностированный ранее СД II типа	≥100 мг/дл ≥5,6 ммоль/л) (Л повышенного уровня глюкозы является альтернативным индикатором)
Другое	Микроальбуминурия (показатель выведения альбумина с мочой ≥20 мкг/мин или соотношение альбумин: креатинин ≥20 мг/г) (позже изменено на ≥30 мг/г)					

WHO: World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения); EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance (Европейская группа по изучению инсулиновой резистентности); NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (Национальный экспертный совет по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина крови у взрослых); AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (Американская ассоциация клиницистов-эндокринологов/Американский колледж эндокринологии); IDF: International Diabetes Federation (Международная федерация диабета); АНА/NHLBI: American Heart Association /National Heart, Lung, and Blood Institute (Американская ассоциация сердца/Национальный институт сердца, легких и крови); НПГ — нарушение переносимости глюкозы; НУГН — нарушение уровня глюкозы натощак; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — обхват талии; Л — лечение; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

## Ожирение и психотропные препараты

Прибавка в весе во время острого и поддерживающего лечения у пациентов с шизофренией является четко установленным побочным эффектом антипсихотиков (АП), наблюдающимся у 15-72% пациентов (26,50,77,88-98). В литературе появляется все больше данных о подобных эффектах у пациентов с биполярным расстройством (65,83,99). Среди АП существует иерархия по риску прибавки в весе, подтвержденная различными исследованиями и мета-анализом (88,92,100-106). Прибавка в весе наибольшая при приеме клозапина и оланзапина (107,108), тогда как кветиапин и рисперидон имеют промежуточный риск. Арипипразол, асенапин, амисульприд и zipразидон мало влияют на вес. Недавний систематический обзор рандомизированных плацебо-контролируемых исследований новых АП у детей и подростков (моложе 18 лет) выявил такую же иерархию риска прибавки в весе и в этой уязвимой популяции (109). Среди конвенциональных АП так называемые мягкодействующие агенты, такие как хлорпромазин и тиоридазин, обладают более высоким риском, чем сильнодействующие препараты, такие, как галоперидол (110-112). Однако нет агента, который следует расценивать как действительно нейтральный в отношении веса, так как пропорция лиц с прибавкой в весе  $\geq 7\%$  была выше при приеме любого атипичного АП, чем плацебо (92), и, как было обнаружено, все АП вызывают значительную прибавку в весе у пациентов, не принимавших ранее АП, или пациентов с первым эпизодом (113-115). Даже амисульприд, zipразидон и малые дозы галоперидола в 12-месячном исследовании АП у пациентов с первым эпизодом продемонстрировали к его окончанию заметную прибавку в весе в 9,7 кг, 4,8 кг и 6,3 кг соответственно (102). Таким же образом (табл. 3) были связаны с прибавкой в весе такие антидепрессанты (АД), как пароксетин (116) и такие стабилизаторы настроения, как литий и вальпроат (117-119) (табл. 3).

Высокая индивидуальная вариабельность прибавки в весе, вызванной препаратами, предполагает влияние генетических факторов (50,122). Исследования генетических предикторов прибавки в весе при лечении АП были сосредоточены в основном, но не исключительно (131), на полиморфизме генов HTR2C (132-135) и LEPR (135, 136). Хотя результаты и обнадеживающи, роль генетических факторов в предсказании этих тяжелых побочных эффектов остается делом будущего.

## Метаболический синдром

Ожирение часто связано с метаболическим синдромом (MetC), кластером аномалий, который в 5-6 раз повышает риск развития СД II типа и в 3-6 раз риск смертности по причине коронарной болезни сердца (137-144).

Некоторые данные подкрепляют гипотезу о том, что MetC или компоненты MetC могут быть важными этиологическими факторами определенных видов рака (например, рака прямой кишки) (145,146).

Существуют некоторые противоречия относительно того, является ли MetC истинным синдромом (57,147-149) и,

несмотря на различия между дефинициями в конкретных критериях (табл. 4), имеется согласованное мнение, что главные характеристики синдрома включают центральное ожирение, гипертонию, дислипидемию, непереносимость глюкозы или резистентность к инсулину (45,137,150). Исследования показывают большую вариабельность в оценках распространенности MetC по дефинициям, странам или регионам, полу, этническим и возрастным группам (137). Сообщается о его относительно более высокой распространенности в странах Северной и Южной Америки (151-154) по сравнению с другими странами или регионами мира (137).

## MetC у пациентов с ТПЗ

MetC был очень распространен среди пациентов с шизофренией проходивших лечение. Проценты значительно варьируют в зависимости от используемых критериев MetC, пола, этнической принадлежности, страны, возрастной группы и лечения АП (между 19,4% и 68%) (155-167). Однако почти не вызывает споров, что у лиц с шизофренией демонстрируют более высокая распространенность MetC, чем у лиц с аналогичными демографическими характеристиками в общей популяции во всем мире (168). Сообщалось, что показатели MetC у пациентов с биполярным и шизоаффективным расстройством составляли 22-30% (143,169,170) и 42% (171) соответственно.

Табл. 5 подытоживает потенциальную способность различных АП препаратов вызывать или ухудшать метаболический синдром. Тем не менее, образ жизни и поведенческие паттерны (курение, низкий уровень физической активности, привычная диета) также играют важную роль в распространенности MetC в популяции с ТПЗ (118,168,176).

**Таблица 5** Приблизительная относительная вероятность метаболических нарушений при применении АП препаратов (172-175)

Препарат	MetC
Хлорпромазин	Высокая (? , ограниченные данные)
Клозапин	Высокая
Оланзапин	Высокая
Кветиапин	Умеренная
Амисульприд	Ниже средней
Илоперидол	Ниже средней (? , ограниченные данные)
Рисперидон	Ниже средней
Сертиндол	Ниже средней
Асенапин	Низкая (? , ограниченные данные)
Арипипразол	Низкая
Галоперидол	Низкая
Луразидон	Низкая (? , ограниченные данные)
Перфеназин	Низкая
Zipразидон	Низкая

## Неравенство медицинской помощи

Высока доля пациентов с ТПЗ, не прошедших тестирование для оценки метаболических факторов риска, даже относительно простых и легких для измерения, таких, как ожирение и артериальное давление (141,177-181). В насто-

ящее время ни психиатры, ни врачи первичной сети не проводят тщательного скрининга или мониторинга метаболических факторов риска у пациентов, получающих АП препараты (173). Даже после рекомендаций FDA (Food and Drug Administration) и ADA (American Diabetes Association) / APA (American Psychiatric Association) по новым АП частота тестирования исходного уровня глюкозы и липидов мало изменилась. Несколько крупных фармакоэпидемиологических исследований лиц начавших прием новых АП (с большими непсихиатрическими контрольными группами), продемонстрировали низкие средние исходные показатели метаболических тестов, варьировавшие от 8% до менее чем 30% (181-183), и оценку при последующем наблюдении только у 8,8% пациентов. Подобным же образом большинство детей, начинающих лечение новыми АП, не получают рекомендаций для проведения скрининга уровня глюкозы и липидов. В близком исследовании детей, получающих АП препараты, были обнаружены похожие низкие показатели метаболического мониторинга (184). МетС у пациентов с ТПЗ остается, таким образом, во многом состоянием с неудовлетворительным уровнем диагностики и лечения.

### Сахарный диабет

От 3 до 4% населения мира страдает СД, что ведет к значительному повышению риска слепоты, почечной недостаточности, ампутаций и сердечно-сосудистых заболеваний и снижает ожидаемую продолжительность жизни на 10 и более лет. В настоящее время 70% людей с СД живут в развивающихся странах, и, хотя уровень СД повышается во всем мире, наибольший рост будет наблюдаться именно в этих странах. 2030 году более чем 80% людей с СД будут жить в развивающихся странах (195).

Существуют четкие биологические и поведенческие факторы риска СД II типа (195). Наиболее важными из них являются избыточный вес и ожирение (ОР: 4,10-17,5) (196), особенно абдоминальное ожирение, и недостаток физической активности (ОР: 1,12-2,18) (196-205). Другие поведенческие факторы риска включают определенные паттерны диет (в дополнение к влиянию ожирения), такие, как диеты, бедные цельным зерном и другими источниками клетчатки, а также курение (206).

Выявление людей с высоким риском СД важно, поскольку было показано, что интенсивные вмешательства могут снизить заболеваемость СД. У лиц высокого риска комбинация умеренного снижения веса, повышение физической активности и диетических рекомендаций может дать 60 %-ное снижение заболеваемости СД (207, 208).

### СД у пациентов с ТПЗ

Данные свидетельствуют, что распространенность СД у пациентов с шизофренией, как у пациентов с биполярным ом и шизоаффективным расстройствами, в 2-3 раза выше по сравнению с общей популяцией (103,209-216). Риск СД у людей с депрессией или депрессивными симптомами в 1,2-2,6 раза выше, чем у людей без депрессии (217-225).

Причины повышенного риска СД у пациентов с ТПЗ

многообразны и включают генетические факторы, факторы образа жизни, а также болезнь и эффекты, связанные с лечением. Повышение по показателям четко установленных факторов риска СД у этих пациентов несколько обуславливает большую часть повышенного риска (16,226). Однако также важны дополнительные факторы (болезнь, лечение), и исследования свидетельствуют, что, по сравнению с общей популяцией, распространенность СД у пациентов с шизофренией в 4-5 раз выше в разных возрастных группах (15-25: 2% против 0,4%; 25-35: 3,2% против 0,9%; 35-45: 6,1% против 1,1%; 45-55: 12,7% против 2,4%; 44-65: 25% против 5,8%) (227).

### СД и психотропные препараты

Атипические АП, как кажется, связаны с большим диабетогенным риском, чем конвенциональные АП (96,228, 229) у пациентов с шизофренией, принимающих атипические АП, этот риск выше в 1,3 раза по сравнению с теми, кто принимает конвенциональные АП (230). Однако риск побочных явлений, связанных с СД, отличается у различных атипических АП. Из атипических АП оланзапин (231-234) и клозапин (232,234,235) особенно, кветиапин (236) и рисперидон (237) в меньшей степени связаны с повышенным риском СД (80) у пациентов с шизофренией или биполярным расстройством (238,239). В недавнем крупном фармакоэпидемиологическом исследовании (включающем 345,937 пациентов, получавших АП, и 1,426,488 лиц, не получавших их) обнаружены низко или умеренно, но значительно повышенные показатели заболеваемости СД по сравнению с общей популяцией для клозапина (ОР=1,45), оланзапина (ОР=1,29) и рисперидона (ОР=1,23). Для zipразидона и сертиндола показатели повышались в 2 и более раза. Арипипразол, амисульприд и кветиапин не дали значимого повышения показателей (240).

В единственном исследовании с участием пациентов с первым эпизодом развития СД у пациентов с шизофренией запускалось при инициальном лечении оланзапином (коэффициент угрозы, КУ=1,41) и среднемошными конвенциональными АП (КУ=1,60), а также при текущем лечении маломощными конвенциональными АП (коэффициент отличия, КО=1,52), оланзапином (КО=1,44) и клозапином (КО=1,67). Текущее лечение арипипразолом снижало риск СД (КО=0,51) (241). Анализ базы данных FDA по побочным явлениям, связанным с диабетом (в спектре от дебюта гипергликемии до угрожающего жизни кетоацидоза), обнаружил следующие откорректированные коэффициенты по СД в отношении всех препаратов и событий: оланзапин 9,6 (9,2-10,0); рисперидон 3,8 (3,5-4,1); кветиапин 3,5 (3,2-3,9); клозапин 3,1 (2,9-3,3); zipразидон 2,4 (2,0-2,9); арипипразол 2,4 (1,9-2,9); галоперидол 2,0 (1,7-2,3) (242). Однако систематический обзор 22 проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований не выявил отличий по частоте гликемических аномалий между группами плацебо и группами приема АП препаратов, как и значимых различий между любыми АП препаратами с точки зрения их связи с гликемическими аномалиями (243). Хотя последний анализ был ограничен в основном краткосрочными исследованиями, это несоответствие данных предполагает, что эффекты приема препаратов вза-

имодействовали с факторами, специфичными для пациента, болезни, группы и исследования.

АД также могут повышать риск СД, вероятно, отчасти из-за побочных эффектов, таких, как седация, повышенный аппетит и прибавка в весе (244-248). Однако, хотя повышение и есть, конкретные данные относительно риска СД, связанного с применением АД, немногочисленны. Учитывая гетерогенность и малый размер выборок немногих доступных в настоящее время исследований, неясно, могут ли сами по себе конкретные АД повышать риск СД или нет. Тем не менее, кажется, что повышенный риск СД связан с сопутствующим применением трициклических АД и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (КО=1,89) (249), длительным применением как трициклических АД (коэффициент показателя частоты, КПЧ=1,77), так и СИОЗС (КПЧ=2,06), в, по крайней мере, умеренных суточных дозировках (250), а также с использованием АД препаратов у пациентов высокого риска (251).

Далее, хотя это и изучено недостаточно, определенные стабилизаторы настроения, особенно вальпроат, были связаны с повышенным риском развития инсулиновой резистентности (252,253), приводя к риску СД, который, возможно, имеет отношение к прибавке в весе (254) и/или жировой инфильтрации печени (255), а также к вальпроату как таковому (256).

### *Неравенство медицинской помощи*

Имеются свидетельства того, что пациенты с диабетом и психиатрическими состояниями с меньшей вероятностью получают помощь по поводу диабета на стандартном уровне (35,257,258). В исследовании по шизофрении Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) показатель отсутствия лечения для диабета составил 45,3% (35). Одно исследование (n=76 799), изучавшее влияние психического заболевания на ведение СД, обнаружило неоткорректированный КО 1,24 (1,22-1,27) для отсутствия тестирования гемоглобина A(1c); 1,25 (1,23-1,28) для отсутствия тестирования липопротеинов низкой плотности / холестерина, 1,05 (1,03-1,07) для отсутствия офтальмологического обследования; 1,32 (1,30-1,35) для неудовлетворительного контроля гликемии и 1,17 (1,15-1,20) для неудовлетворительного контроля липемии (257). Несмотря на четкие рекомендации и высокую распространенность недиагностированного СД, показатели скринирования метаболических аномалий у пациентов с ТПЗ остаются низкими, что может привести к продлению периода неудовлетворительного контроля гликемии (259-263). Отсрочка диагноза выливается в продление влияния на организм повышенного уровня глюкозы, что может, среди прочего, вызвать зрительные нарушения и слепоту, поражение почек с потенциальными последствиями в виде почечной недостаточности и нервные поражения (264).

### **Диабетический кетоацидоз**

Хотя диабетический кетоацидоз (ДКА), потенциально смертельно опасное состояние, связанное с инфекцией,

травмой, инфарктом миокарда или инсультом (265), чаще всего наблюдается у пациентов с СД I типа, он может быть первым очевидным проявлением СД II типа. Симптомы включают: усиление жажды и мочеотделения, тошноту и рвоту, боли в животе, плохой аппетит, непреднамеренную потерю веса, летаргию, потерю сознания и кому.

Частота ДКА почти (266) или более (267) чем в 10 раз выше у лиц с шизофренией по сравнению с общей популяцией. О случаях ДКА сообщалось при лечении атипичными АП — клозапином (235,268), оланзапином (233,269), кветиапином (236), рисперидоном (237), атипипразолом (270-272) и zipразидоном (242). Однако не все атипичские АП имеют одинаковую тенденцию вызывать это осложнение (273). Частота ДКА для каждого атипичского АП за 7-летний период составила: для клозапина 2,2%; для оланзапина 0,8 %; для рисперидона 0,2% (267). Однако более высокие показатели частоты для клозапина и оланзапина могут быть обусловлены отклонениями при сообщении и определении (для этих агентов может сообщаться о большем количестве случаев ДКА, поскольку врачи в целом более внимательны по отношению к клозапину и оланзапину и, следовательно, чаще выявляют подобные случаи и сообщают о них). Внутри класса конвенциональных АП о случаях ДКА сообщалось для хлорпромазина (274, 275), но не для других конвенциональных АП. Смертность в сообщенных случаях ДКА колебалась от 15,4% до 48% (233,235-237), что более чем в 10 раз выше, чем 4%-ный показатель в общей популяции (276).

### **Сердечно-сосудистые заболевания**

Термин сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) относится к любому заболеванию, которое поражает сердечно-сосудистую систему. Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярное заболевание являются основными компонентами ССЗ и вносят наибольший вклад в их глобальное бремя (277, 278). ССЗ обуславливают 17,1 млн., или 29% общей смертности в мире (279). Хотя в большинстве развитых стран существует тенденция к снижению смертности от ССЗ благодаря успешной вторичной профилактике, показатели смертности в развивающихся странах растут (280), составляя ошеломляющую величину в 82% всех смертей от ССЗ в мире (279). Мировая торговля и глобализация рынка продуктов привела к переходу на высококалорийную и бедную питательными веществами диету. Повысившееся в результате ожирение сопровождается низкой физической активностью. Вдобавок в развивающихся странах тревожно возрастает потребление табака (281). Наконец, у населения в развивающихся странах меньше доступа к эффективным и равноценным службам здравоохранения, которые бы отвечали их нуждам (279).

Общепризнанными факторами риска ССЗ являются курение, ожирение, гипертония, повышенный уровень холестерина в крови и СД. Многие другие факторы повышают риск ССЗ, включая нездоровую диету, низкий уровень физической активности и низкий социально-экономический статус (282,283). Табл. 6 демонстрирует общую распространенность факторов риска ССЗ в развитых и развивающихся странах, на основе данных сравнительно-

**Таблица 6** Экономическое развитие и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в подрегионах ВОЗ (см. 280,286)

	Беднейшие страны Африки, Америки, Юго-Восточной Азии, Ближнего Востока	Более богатые страны Америки, Европы, Юго-Восточной Азии, Ближнего Востока, Запада Тихого океана	Развитые страны Европы, Северной Америки, Запада Тихого океана
Средний индекс массы тела	19.9-26.0	22.9-26.0	23.4-26.9
Недостаточная физическая активность (% с отсутствием физической активности)	11-23	15-24	17-20
Низкое потребление фруктов и овощей: среднее потребление в день (грамм)	240-360	190-350	290-450
Артериальное давление (среднее систолическое давление, мм рт. ст.)	125-133	124-133	127-138
Средний уровень холестерина (ммоль/л) ССЗ у пациентов с ТПЗ	4.8-5.1	4.6-5.8	5.1-6.0

**Таблица 7** Оценка распространенности и относительный риск (ОР) модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при шизофрении и биполярном расстройстве по сравнению с общей популяцией (см. 4,305,309)

Модифицируемые факторы риска	Шизофрения		Биполярное расстройство	
	Распространённость (%)	ОР	Распространённость (%)	ОР
Ожирение	45-55	1.5-2	21-49	1-2
Курение	50-80	2-3	54-69	2-3
Сахарный диабет	10-15	2-3	8-17	1.5-3
Гипертония	19-58	2-3	35-61	2-3
Дислипидемия	25-69	≤5	23-38	≤3
Метаболический синдром	37-63	2-3	30-49	2-3

го обзора Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; World Health Organization) по факторам риска. Риск позднего обнаружения факторов риска ССЗ и, вследствие этого, худших исходов выше у людей, принадлежащих к группам с низким социально-экономическим статусом, из-за низкой доступности медицинской помощи. Эта особенность характерна как для богатых, так и для бедных стран (284,285).

Многочисленные данные свидетельствуют, что у пациентов с большой депрессией, биполярным расстройством и шизофренией риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности значительно выше, чем у людей с теми же характеристиками в общей популяции (2,9,11,23,28,29, 287-295). Более того, у пациентов с ТПЗ ССЗ являются наиболее обычной причиной смерти (2,25,33,218,289, 290,296-300).

Распространенность ССЗ у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством выше приблизительно в 2-3 раза, особенно у более молодых (5,16,25,29,297,299,301, 302). Недавний обзор всех опубликованных крупных (>100 пациентов) исследований за 1959-2007 гг. обнаружил риск смертности от ССЗ у лиц с расстройствами биполярного спектра на 35-250% выше по сравнению с общей популяцией (6). У лиц с депрессией риск ССЗ был больше на 50% (22). Кроме того, что депрессия является независимым фактором риска увеличения заболеваемости и смертности для ишемической болезни сердца (303), основным факто-

ром, опосредующим связь между депрессией и ишемическими событиями, как кажется, является недостаток физической активности (304).

Этиология такой распространенности ССЗ многофакторна и, вероятно, включает генетические факторы и факторы образа жизни, а также эффекты, специфичные для заболевания и лечения (16). Показатели нескольких модифицируемых факторов риска у пациентов с ТПЗ значительно выше по сравнению с контролем. С большей вероятностью ими являются излишний вес или ожирение, наличие СД, гипертонии или дислипидемия и курение (25, 95,229,178,305-308). Большая смертность от ССЗ, связанная с шизофренией и биполярным расстройством, широко приписывается 1-5-кратному ОР модифицируемых факторов риска в данной группе пациентов по сравнению с общей популяцией (табл. 7).

#### *Карная болезнь сердца у пациентов с ТПЗ*

Ишемическая болезнь сердца является недостаточностью коронарного кровообращения, необходимого для обеспечения адекватного кровоснабжения сердечной мышцы и прилегающих тканей — явление, которое может привести к инфаркту миокарда. На протяжении 21-го века ишемическая болезнь сердца будет оставаться ведущей причиной смертности в развитых странах и станет таковой в развивающихся странах, а, следовательно,



будет выступать как ведущая причина смертности во всем мире (25). У пациентов с шизофренией риск ишемической болезни сердца, как кажется, в 2-3,6 раза выше (25,299). Одно крупное исследование обнаружило, что риск коронарной болезни сердца за 10 лет был значительно выше у мужчин (9,4% против 7,0%) и женщин (6,3% против 4,2%), страдающих шизофренией, по сравнению с контролем ( $p=0,0001$ ) (101). Риск у пациентов с биполярным расстройством выше в 2,1 раза (299). Показано, что ОР инфаркта миокарда у пациентов с большим аффективным расстройством составляет 1,7-4,5 (310-313). У пациентов с подтвержденной коронарной болезнью сердца депрессия является еще более мощным фактором риска: проспективные исследования продемонстрировали, что депрессия увеличивает риск смерти или несмертельного сердечного события у пациентов с коронарной болезнью сердца приблизительно в 2,5 раза (314).

### *Цереброваскулярные заболевания у пациентов с ТПЗ*

Цереброваскулярные заболевания являются группой дисфункций головного мозга, связанных с болезнью снабжающих мозг кровеносных сосудов, и могут привести к цереброваскулярному событию или инсульту. Риск цереброваскулярного события у пациентов с шизофренией, похоже, выше в 1,5-2,9 раза (40,41,299,302,315,316), а у пациентов с биполярным расстройством в 2,1-3,3 раза (299,317). Обнаружено, что ОР развивающегося цереброваскулярного события у пациентов с большим аффективным расстройством составляет 1,22-2,6 (318,319). Факторами риска цереброваскулярного события признаны ожирение, СД, ССЗ, а также депрессивная симптоматика (317,320).

### *ССЗ и психотропы*

В дополнение к механизмам, имеющим отношение к прибавке в весе и ожирению, выявлен непосредственный эффект АП, вносящий свой вклад в увеличение риска ССЗ (96,97,121,123). Недавняя публикация продемонстрировала, что D2-антагонизм атипических АП может оказывать непосредственное воздействие на развитие инсулиновой резистентности (322). Обнаружены свидетельства того, что более высокие дозы АП являются предикторами большего риска смертности от ишемической болезни сердца и цереброваскулярного события (299).

В общем, СИОЗС оказываются хорошо переносимыми в популяции с сердечными болезнями и имеют немного кардиальных побочных эффектов (287,311), в то время как у пациентов, принимающих трициклические АД, исследования обнаружили наличие повышенного риска побочных кардиальных эффектов (311,323,324). Трициклические АД обычно повышают частоту сердечных сокращений более чем на 10%, вызывают ортостатическую гипотензию, замедление сердечного проведения и повышают риск аритмий. Литий же, хотя и оказывает некоторое влияние на сердечное проведение, в целом может безопасно использоваться для пациентов с патологией сердца (287).

### *Внезапная кардиальная смерть и психотропы*

Как сообщается, вероятность внезапной кардиальной смерти у пациентов с шизофренией в 3 раза больше, чем в общей популяции (325,326). У пациентов с АП монотерапией подобный дозозависимый повышенный риск внезапной кардиальной смерти обнаружен как для конвенциональных, так и для атипических АП, с откорректированными ОР 1,31 против 1,59 (низкая доза, эквиваленты хлорпромазина <100 мг); 2,01 против 2,13 (умеренная доза, эквиваленты хлопромазина 100-299 мг) и 2,42 против 2,86 (высокая доза, эквиваленты хлорпромазина  $\geq 300$  мг), соответственно (328).

Имеется согласованное мнение, что величины QTc >500 мс или абсолютное повышение на 60 мс по сравнению с исходным уровнем без приема препарата переводят пациента в группу значительного риска torsade de pointes, желудочковой фибрилляции и внезапной кардиальной смерти (94,329,330). Большинство АП и некоторые АД могут быть связаны с удлинением QTc (331). У пациентов, принимающих АП, более высокие показатели кардиальных арестов или желудочковых аритмий, чем в контрольной группе, с коэффициентами в пределах от 1,7 до 5,3 (332-335). АП, связанные с большим риском удлинения QTc, включают пимозид, тиоридазин и мезоридазин из конвенциональных АП (94,335,336) и сертиндол и зипразидон из атипических АП (94, 337). Однако крупнейшее на данный момент рандомизированное исследование ( $n=18\ 154$ ) не обнаружило статистически значимых отличий по риску внезапной кардиальной смерти между пациентами с шизофренией, лечившимися зипразидоном и оланзапином (338,339). Аналогично, другое крупное рандомизированное исследование ( $n=9\ 858$ ) не отметило значимых отличий между принимавшими сертиндол и рисперидон по кардиальным событиям, включая аритмии, требовавшим госпитализации. Тем не менее, кардиальная смертность в целом была выше на сертиндоле (337). Однако, эти крупные рандомизированные исследования, фокусировавшиеся на низкой частоте серьезных побочных эффектов, имеют тот недостаток, что не обогащали выборки по кардиальному риску, так что они обладают недостаточной статистической мощностью и, возможно, генерализованностью. Сообщалось о случаях torsade de pointes для тиоридазина, галоперидола, зипразидона, оланзапина и трициклических АД. Хотя СИОЗС были связаны с удлинением QTc, при применении этих агентов о случаях torsade de pointes не сообщалось. Нет сообщений и о случаях torsade de pointes, вызванных литием (328).

### *Неравенство медицинской помощи*

У пациентов с ТПЗ самая высокая смертность от ССЗ, но наименьшие шансы на получение многих специализированных вмешательств или препаратов для улучшения циркуляции. Данные свидетельствуют, что лица с шизофренией не проходят адекватного скрининга и лечения по поводу дислипидемии (до 88% не лечились) и гипертонии (до 62% не лечились) (35,306,340-343). Оказание помощи таким пациентам продемонстрировало значительные недостатки в мониторинге величин холестерина

и назначении статинов (25,35,40,344). У них также низок показатель хирургических вмешательств, таких, как стентирование и шунтирование коронарных артерий (40, 41,291,297,345). Более низкое качество оказания помощи вносит свой вклад в значительную смертность у пожилых людей с психическими расстройствами от сердечной недостаточности (346). Другим важным препятствием является недостаточное обращение за медицинской помощью самих пациентов с ТПЗ, даже при наличии острых кардиоваскулярных синдромов (25).

## **Вирусные заболевания**

Пациенты с ТПЗ находятся в группе повышенного риска ряда хронических вирусных инфекций, наиболее серьезными из которых являются болезни, связанные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусом гепатита С.

### *ВИЧ-позитивность*

Распространенность ВИЧ-позитивности у пациентов с ТПЗ в целом выше, чем в общей популяции, но значительно варьирует (1,3-23,9%) (347-370). В эту большую распространенность ВИЧ вносят вклад высокая частота злоупотребления психоактивными веществами, сексуальное поведение группы риска (например, секс без презервативов, секс за деньги или наркотики) и слабые знания о проблемах, связанных с ВИЧ (364,371-376). Следовательно, важно, чтобы пациенты с ТПЗ проходили тестирование на ВИЧ (377). Однако исследования показателей ВИЧ-тестирования у лиц с ТПЗ указывают, что менее половины этих пациентов (их доля колеблется в диапазоне от 17% до 43%) проходили тестирование в течение последнего года (378-394).

Поскольку многие пациенты с ТПЗ получают АП, ведущие к метаболическим аномалиям, а у пациентов, инфицированных ВИЧ и получающих высокоактивную антиретровирусную терапию, также могут развиваться метаболические аномалии, эта группа находится в зоне особо высокого риска развития МетС и, в конечном счете, ССЗ (395).

### *Гепатит*

С разных континентов сообщалось о заметно повышенных показателях инфицированности вирусом гепатита у лиц с ТПЗ по сравнению с общей популяцией (364, 396-403). Самое крупное на данный момент исследование обнаружило, что показатели распространенности вируса гепатита В (23,4%) и вируса гепатита С (19,6%) у пациентов с ТПЗ приблизительно в 5-11 раз выше общих оценочных показателей в популяции для этих инфекций. В целом по оценкам 20-25% лиц с ТПЗ инфицированы вирусом гепатита С (360, 404-407).

Наиболее обычными путями передачи для пациентов с ТПЗ являются употребление наркотиков и сексуальное поведение, связанное с их употреблением (404-406). Таким образом, пациенты с ТПЗ и расстройствами, связанными с употреблением наркотиков (включая зависимость) тем бо-

лее должны проходить рутинный скрининг и лечение по поводу инфекции вирусом гепатита С для предупреждения связанной с ней заболеваемости и смертности (400,407, 408). Существуют вмешательства, специально разработанные для облегчения проведения комплексных программ по инфекционным заболеваниям для лиц с ТПЗ в местах оказания психиатрической помощи и для преодоления препятствий на уровне оказывающего помощь и получающего ее, с умеренными и конкретизированными затратами (409). Недавнее исследование показало, что назначение людям с ТПЗ вмешательства "STIRR" (СТИРН — скрининг, тестирование, иммунизация, консультация по снижению риска, направление на медицинское лечение) дало высокий уровень участия (более 80%) и принятия основных услуг (тестирование на гепатит С, иммунизация против гепатита, получение знаний о гепатите) (407).

## **Заболевания дыхательных путей**

Пятьдесят лет назад и ранее респираторные заболевания, такие, как пневмония и туберкулез, являлись причиной большей часть смертей среди пациентов с ТПЗ, проживавших в учреждениях (2). Сегодня респираторные заболевания у лиц с ТПЗ все еще имеют большое распространение (8,410-417).

### *Туберкулез*

Исследования согласованно демонстрируют более высокую частоту туберкулеза у пациентов с шизофренией по сравнению с общей популяцией (422-426). В некоторых странах туберкулез все еще отмечается столь часто, что психиатрические больницы имеют специальные палаты для пациентов, страдающих одновременно и туберкулезом, и шизофренией (15). При отсутствии лечения до 65% лиц с активным туберкулезом умирают от этого заболевания. Однако химиотерапия является эффективной и подавляющее большинство людей с восприимчивыми к медикаментам формами туберкулеза излечиваются при проведении адекватной терапии (427).

### *Пневмония*

Национальное популяционное исследование обнаружило, что шизофрения связана с 1,37-кратным увеличением риска острой легочной недостаточности и с 1,34-кратным увеличением риска механической вентиляции (428). Filik et al (414) показали, что у пациентов с ТПЗ выше распространенность ангины и респираторных симптомов и нарушений функций легких по сравнению с общей популяцией. Все еще существуют значительные препятствия для быстрого и адекватного оказания медицинской помощи при пневмонии пациентам, страдающим шизофренией, (428).

### *Хронические обструктивные заболевания легких*

Распространенность хронических обструктивных болезней легких, т.е. хронического бронхита и эмфиземы, у лиц с ТПЗ значительно выше по сравнению с группой сравне-

ния (429–433). В исследовании, проведенном в США с участием 200 амбулаторных пациентов, у 15% страдающих шизофренией и 25% страдающих биполярным расстройством был хронический бронхит, а у 16% страдающих шизофренией и 19% страдающих биполярным расстройством — астма. Эти показатели начительно превышали показатели соответствующих контрольных групп из общей популяции. Авторы также обнаружили, что даже при контроле курения как сопутствующего показателя лица как с шизофренией, так и с биполярным расстройством с большей вероятностью страдали эмфиземой (430). Хотя эта связь остается неясной, более высокая частота хронических обструктивных заболеваний легких в последние два десятилетия была связана с побочными эффектами фенотиазиновых конвенциональных АП (434).

## Рак

### *Риск рака у пациентов с ТПЗ*

Поскольку ожирение и нездоровый образ жизни являются известными факторами риска ряда типов рака (149, 435–438), у пациентов с ТПЗ можно было бы ожидать более высоких показателей этого заболевания. Однако исследования, изучавшие взаимоотношения между ТПЗ и всеми типами рака, дали противоречивые результаты (30,439). Некоторые работы продемонстрировали снижение риска рака при шизофрении (440–448). С другой стороны, в некоторых исследованиях у пациентов с шизофренией обнаружены повышенный (9,21,28, 449–451) или не отличающийся (292,419,452,453) по сравнению с популяцией в целом общий риск рака. В популяции с расстройствами биполярного спектра показатель смертности от рака не выше (8,288,416,417,454–456) или лишь слегка повышен (417,418, 456) по сравнению с общей популяцией, несмотря на большее количество факторов риска рака (таких, как ожирение) в данной популяции. Это несоответствие результатов может быть вызвано различными сопутствующими факторами, которые могли искусственно снизить показатели диагностированного и отмеченного рака в популяциях с ТПЗ. Например, лица с ТПЗ с меньшей вероятностью проходят рутинное обследование на предмет рака (457–460). Далее, ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с ТПЗ меньше, так что возможна смерть по кардиоваскулярным причинам до достижения ожидаемого возраста смерти от рака (30). Другая предварительная гипотеза состоит в том, что АП обладают противоопухолевыми свойствами (44) или что болезнь сама по себе обладает возможным протекторным эффектом, включая ген-супрессор опухоли или усиливая природную активность клеток-киллеров (461, 462). Тем не менее, проблема большинства существующих анализов баз данных в том, что этиологически различные типы рака объединяются вместе. Важный анализ причин большого количества смертей, связанных с недостаточным весом, избыточным весом и ожирением в общей популяции, обнаружил, что ожирение связано с повышенной смертностью от типов рака, которые считаются имеющими отношение к ожирению, но не со смертностью от других типов рака (463).

### *Риск рака и психотропы*

Из-за возможной, но все еще спорной роли пролактина для рака груди было выдвинуто предположение, что применение повышающих пролактин антагонистов дофамин могло бы оказать воздействие на болезнь. Существующая база данных исследований по АП и риску рака груди очень ограничена (464). Большинство исследований, в которых изучался риск рака груди у пациентов, принимающих конвенциональные АП (465–468), не показали повышения риска рака груди, за исключением исследования в когорте Wang et al (469).

## Заболевания опорно-двигательного аппарата

### *Остеопороз у пациентов с ТПЗ*

Шизофрения, шизоаффективные состояния, большая депрессия и биполярное расстройство, как известно, связаны с малой минеральной плотностью костей (МПК) (470). В сравнении с общей популяцией, нелеченные пациенты с шизофренией, как оказалось, имеют повышенный риск развития остеопороза. С одной стороны, это обусловлено заболеванием как таковым, с другой — факторами риска, связанными с их образом жизни — например, курение, сниженный уровень физической активности, злоупотребление алкоголем, недостаточность витамина D и кальция, полидипсия (470–476). Хотя о связи между депрессией и потерями МПК сообщалось не единогласно, большинство исследований обнаружили низкую МПК у пациентов с депрессивной симптоматикой или большим депрессивным расстройством (477–483). Два недавних мета-анализа подтвердили, что депрессия связана с низкой МПК и ее следует рассматривать в качестве важного фактора риска остеопороза, хотя этот повышенный риск может быть опосредован АД (484,485). Однако психологические изменения и усвоение вредных для здоровья моделей поведения являются двумя главными путями, которыми депрессия, как предполагается, непосредственно влияет на МПК (486).

### *Остеопороз и психотропы*

Хотя и предполагалось, что повышение уровня пролактина, вызванное АП препаратами, может привести к повышению риска остеопороза у пациентов с шизофренией (471,487), клинические данные, касающиеся индуцированной АП гиперпролактинемии как возможного основного фактора риска утраты МПК, ограничены и противоречивы (488,489). Некоторые исследования (490–493) выявили взаимосвязь между применением препаратов, повышающих уровень пролактина, и низкой МПК у пациентов с хронической шизофренией, тогда как другие (474,489,494–498) взаимосвязи между пролактином, АП и остеопорозом не обнаружили. Тем не менее, доступные данные, как представляется, указывают, что гиперпролактинемия со связанным с ней гипогонадизмом может являться фактором риска (488), приводя к минеральным потерям костной ткани как у женщин, так и у мужчин (499).

Большинство исследований, непосредственно изучаю-

ших взаимоотношения между АД и МПК у человека свидетельствуют, что применение этих препаратов связано с низкой МПК (486). Однако эти данные, как кажется, ограничиваются таким классом АД, как СИОЗС (500-502).

Данные, описывающие эпидемиологию остеопоротических переломов и прием психотропных препаратов у пациентов с ТПЗ, ограничены. Относительно АП результаты противоречивы (503). Некоторые из этих исследований указывают на высокие показатели распространенности остеопоротических переломов у пациентов с хронической шизофренией, полностью или частично независимой от приема АП (504,505). Другие исследования (506-510) обнаружили значимое возрастание (КО=1,2-2,6) риска переломов, связанного с АП. Для АД наблюдалась дозозависимая связь с риском переломов (504, 508). СИОЗС, по-видимому, связаны с наибольшим откорректированным увеличением остеопоротических переломов (КО=1,5) (504,505,508). Мета-анализ продемонстрировал увеличение риска переломов на 33% при использовании СИОЗС по сравнению с не-СИОЗС АД. ОР переломов в этом мета-анализе составил 1,60 для АД и 1,59 для АП (511). Хотя литий оказывает потенциально негативное влияние на метаболизм кости (470), он связан с меньшим риском переломов (КО=0,6) и, таким образом, как кажется, протективен относительно переломов (504,505).

## **Урологические, половые заболевания и осложнения беременности**

### *Сексуальная дисфункция у пациентов с ТПЗ*

Клиницисты уделяют мало внимания половой дисфункции у пациентов с ТПЗ (512,513), что оказывает значительное негативное влияние на удовлетворенность пациентов лечением, приверженность лечению, качество жизни и партнерские отношения (450). Хотя имеется относительно мало системных исследований, касающихся сексуальных расстройств при шизофрении (514), половая дисфункция при шизофрении по сравнению с нормальным контролем оценивается как более частая (515-519) и поражает 30-80% женщин и 45-80% мужчин (512, 515, 520-523). Эта дисфункция может быть вторичной по отношению к болезни как таковой и коморбидным соматическим расстройствам или являться нежелательным эффектом АП (520,524,525). Сексуальная дисфункция также является обычным симптомом депрессии (526-530). До 70% пациентов с депрессией могут иметь сексуальную дисфункцию (466). Приблизительно 25% пациентов с большой депрессией могут испытывать проблемы с эрекцией или либидо (531).

Пациенты с ТПЗ с большой вероятностью вовлекаются в формы сексуального поведения высокого риска, оказываясь в группе риска по заболеваниям, передающимся половым путем. Однако данные свидетельствуют, что просвещение этих пациентов в вопросах сексуального здоровья может привести к снижению уровня сексуального поведения высокого риска (532).

### *Сексуальная дисфункция и психотропы*

Психотропные препараты связаны с сексуальной дисфункцией (514). Настоящему моменту лишь в нескольких исследованиях (534-547) напрямую сравнивалось сексуальное функционирование, связанное с различными атипичными АП. Эти исследования свидетельствуют, что относительное воздействие АП на половую дисфункцию может быть подытожено в следующем виде: палиперидон = рисперидон > галоперидол > оланзапин ≥ zipразидон > клозапин ≥ кветиапин > арипипразол (503,520,536). Конвенциональные АП вызывают менее выраженную половую дисфункцию, чем рисперидон, но более выраженную, чем другие новые АП (520,522).

Терапия АД (за исключением миртазапина, нефазодона и бупропиона) часто вызывает или усиливает сексуальную дисфункцию приблизительно у 50% пациентов (548). Хотя о сексуальной дисфункции сообщалось для всех классов АД (549), показателями при применении СИОЗС выше (550-552). Опубликованные исследования свидетельствуют, что от 30 до 60% лечившихся СИОЗС пациентов могут испытывать какую-либо форму сексуальной дисфункции, индуцированной лечением (553,554).

### *Осложнения беременности, ТПЗ и психотропы*

Существует обширная литература, сообщающая о повышенной частоте акушерских осложнений у женщин с шизофренией (15). Во время беременности важно оценивать безопасность психотропных препаратов. Большинство женщин с ТПЗ не могут прекратить прием препаратов, так как это повлияло бы на их повседневную деятельность, особенно на уход за ребенком (555). Существует дефицит информации из-за отсутствия крупных, хорошо построенных проспективных сравнительных исследований в период беременности. Однако до настоящего времени не обнаружена четкая связь между применением во время беременности АП и повышенным риском родовых дефектов или других неблагоприятных исходов (555,556). Из АД СИОЗС и, возможно, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) связаны с преждевременными схватками, респираторным стрессом, синдромом рикошета серотонина, легочной гипертензией и проблемами вскармливания в неонатальном периоде (557-559). Далее, ряд стабилизаторов настроения, включая карбамазепин и вальпроат, связан с мальформациями плода (560,561). Текущие данные, судя по всему, свидетельствуют, что при приеме лития случаи тетрады Фалло значительно не увеличиваются по сравнению с этим показателем в общей популяции (560).

## **Стоматогнатические заболевания**

### *Здоровье ротовой полости у пациентов с ТПЗ*

Как выявлено, состояние зубов у лиц с ТПЗ является неудовлетворительным (562-573). Исследование, использующее индекс общего состояния зубов (DMF-T) у хронически госпитализированных пациентов с психически-

ми расстройствами (в основном с шизофренией), показало средний балл 26,74 (из 32 возможных), один из самых высоких показателей в литературе (571). Согласно другому исследованию, только 42% пациентов с шизофренией регулярно чистили зубы (по крайней мере, дважды в день) (573). Такое плохое состояние зубов приводит к функциональным проблемам. В одном крупном исследовании (n=4769) 34,1% пациентов с ТПЗ сообщили, что проблемы, связанные со здоровьем ротовой полости, затрудняют процесс еды (572).

Факторы, влияющие на здоровье ротовой полости, включают: тип, тяжесть и стадию психического заболевания; настроение, мотивацию и самооценку; недостаточное понимание проблем, связанных со здоровьем ротовой полости; привычки, образ жизни (например, курение) и способность ухаживать за собой и поддерживать состояние зубов; социально-экономические факторы; эффекты медикаментов (сухость во рту, пристрастие к углеводам); отношение и знания стоматологического персонала о проблемах психического здоровья (569,574).

#### *Здоровье ротовой полости и психотропы*

И АП, и АД, и стабилизаторы настроения вызывают ксеростомию (575). Это уменьшение слюноотделения изменяет среду ротовой полости и приводит к кариесу, гингивиту и пародонтозу (576).

#### *Неравенство медицинской помощи*

Важность состояния здоровья ротовой полости у пациентов с ТПЗ часто недооценивается (498). Показатели стоматологического обследования в течение последних 12 месяцев являются низкими (569,577-579). В одном исследовании смешанной психиатрической популяции 15% не были у стоматолога в последние 2 года (579), тогда как в другом только 31% пациентов с шизофренией посещали стоматолога в течение последних 3 лет (577). В последнем исследовании предикторами несоблюдения режима ежегодных визитов к стоматологу являлись наркологический диагноз, недееспособность, проживание в институции, поступление в психиатрическое учреждение минимум на 30 дней и мужской пол, в то время как лечение клозапином, новыми АП, по крайней мере ежемесячные амбулаторные визиты и возраст >50 лет обуславливали более низкий риск неадекватного оказания стоматологической помощи.

Вместе взятые, эти данные подтверждают неотложную необходимость программы вмешательств для улучшения здоровья ротовой полости у пациентов с ТПЗ путем облегчения доступа к стоматологической помощи и обращения к модифицируемым факторам, таким, как курение и побочные эффекты медикаментов (571,572), особенно потому, что заболевания ротовой полости можно предотвратить, а социального неравенства в этой сфере можно избежать (580). Более того, улучшение состояния здоровья зубов и ухода за ними является уместным, поскольку плохое состояние зубов связано с эндокардитом и уменьшением социальных и профессиональных возможностей.

#### **Другие соматические состояния пациентов с ТПЗ**

Этот обзор ни в коей мере не является исчерпывающим. Мы полагаем, что, возможно, большинство медицинских состояний отмечается с большей частотой при ТПЗ, которые сами по себе являются фактором уязвимости (587).

Гематологические заболевания, которые сами по себе могут быть первичной проблемой у пациентов с ТПЗ, часто описываются в литературе как потенциально серьезные осложнения применения психотропных препаратов. АП (например, клозапин, галоперидол, оланзапин, фенотиазин, кветиапин, рисперидон, zipразидон), АД (например, amitриптилин, кломипрамин, имипрамин), а также литий связаны с дискразией крови. Клозапин (приблизительно 0,8%) и фенотиазин (хлорпромазин приблизительно 0,13%) являются наиболее обычными причинами медикаментозной нейтропении/агранулоцитоза. АД редко связаны с агранулоцитозом. При соответствующем ведении смертность от медикаментозного агранулоцитоза в западных странах составляет 5-10% (до применения антибиотиков этот показатель составлял 80%) (582).

Некоторые соматические состояния, хотя и важные, редко изучаются, недостаточно фиксируются и систематически не оцениваются. Уделяется мало внимания обычному побочному эффекту АП — запору, который может быть тяжелым и приводить к серьезным последствиям и даже смерти. Осложнениями этого соматического состояния, о которых сообщается чаще всего, являются паралитический илеус, копростаз, закупорка кишечника и прободение кишечника. Чаще всего о запорах сообщается при применении клозапина, хотя он может быть связан и с другими АП. Распространенность запоров в рандомизированных контролируемых исследованиях различных АП составляет: зотепин — 39,6%; клозапин — 21,3%; галоперидол — 14,6% и рисперидон — 12% (583). Наряду с воздействием медикаментов в наличие запора у пациентов с ТПЗ могут вносить свой вклад факторы диеты и образа жизни: сидячий образ жизни, низкая физическая активность, бедная клетчаткой диета, ограниченное потребление жидкости (584). Клиницистам следует активно и систематично проводить скрининг и мониторинг симптомов и возможных осложнений запоров (585-588).

#### **ВЫВОДЫ**

В целом, установлено, что многие соматические расстройства более распространены у лиц с ТПЗ. Для пациентов с ТПЗ проблемами, к которым стоит обратиться, остаются, в дополнение к модифицируемым факторам образа жизни и побочным эффектам психотропных препаратов, худший доступ к медицинской помощи и качество получаемой помощи. Больше внимание на индивидуальном и системном уровнях к этим соматическим расстройствам, которые могут снизить психиатрическую стабильность, приверженность лечению, ожидаемую продолжительность жизни, а также качество жизни, улучшит исходы для этих обычно находящихся в неблагоприятном положении популяций во всем мире. Препятствия для соматического мо-

нитинга и вмешательств у лиц с ТПЗ будут обобщены во второй части данного образовательного модуля, гдк будут предоставлены указания по мониторингу и лечению, а также рекомендации на системном (государство и учреждения здравоохранения) и индивидуальном (клиницисты, пациенты, семьи) уровнях.

## Благодарность

Написание этого образовательного модуля является частью Плана действий ВПА 2008-2011 и осуществлено при поддержке фонда Lugli Foundation, Итальянского общества биологической психиатрии (Italian Society of Biological Psychiatry), Pfizer и Bristol Myers Squibb.

## Список литературы

1. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
2. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;171:502-8.
3. Allebeck P. Schizophrenia: a life-shortening disease. *Schizophr Bull* 1989;15:81-9.
4. Holt RIG, Peveler RC. Diabetes and cardiovascular risk in severe mental illness: a missed opportunity and challenge for the future. *Pract Diab Int* 2010;27:79-84.
5. Russler W, Salize HJ, van Os J et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15:399-409.
6. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 2009;60:147-56.
7. Tidemalm D, Waern M, Stefansson CG et al. Excess mortality in persons with severe mental disorder in Sweden: a cohort study of 12 103 individuals with and without contact with psychiatric services. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008;4:23.
8. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M et al. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:899-907.
9. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
10. Brown S, Kim M, Mitchell C et al. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196: 116-21.
11. Osby U, Correia N, Brandt L et al. Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ* 2000; 321:483-4.
12. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36: 239-45.
13. Casadebaig F, Philippe A. Mortality in schizophrenia patients. 3 years follow-up of a cohort. *Encephale* 1999;25:329-37.
14. Beyer J, Kuchibhatla M, Gersing K et al. Medical comorbidity in a bipolar outpatient clinical population. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:401-4.
15. Leucht S, Burkard T, Henderson J et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
16. De Hert M, Dekker JM, Wood D et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness. Position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-24.
17. Widerlöv B, Borge P, Cullberg J et al. Epidemiology of long-term functional psychosis in three different areas in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:40-6.
18. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P et al. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188:122-7.
19. Marder SR, Essock SM, Miller AL et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161: 1334-49.
20. von Hausswolff-Juhlin Y, Bjartveit M, Lindström E, et al. Schizophrenia and physical health problems. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119(Suppl. 438):15-21.
21. Tran E, Rouillon F, Loze JY et al. Cancer mortality in patients with schizophrenia: an 11-year prospective cohort study. *Cancer* 2009;115:3355-62.
22. Mental and Physical Health Platform. Mental and physical health charter. Bridging the gap between mental and physical health. Bruxelles: Mental and Physical Health Platform, 2008.
23. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A42.
24. Tiihonen J, Lunnqvist J, Wahlbeck K et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009;374:620-7.
25. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D et al. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 150:1115-21.
26. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007;68:8-13.
27. Vreeland B. Treatment decisions in major mental illness: weighing the outcomes. *J Clin Psychiatry* 2007;68:5-11.
28. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123-31.
29. Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM et al. Mortality in schizophrenia and schizoaffective disorder: an Olmsted County, Minnesota cohort: 1950-2005. *Schizophr Res* 2008;98:287-94.
30. Robson D, Gray R. Serious mental illness and physical health problems: a discussion paper. *Int J Nurs Stud* 2007;44:457-66.
31. Parks J, Svendsen D, Singer P et al (eds). Morbidity and mortality in people with serious mental illness. Alexandria: National Association of State Mental Health Program Directors (NASMHPD) Medical Directors Council, 2006.
32. Maj M. Physical health care in persons with severe mental illness: a public health and ethical priority. *World Psychiatry* 2009;8:1-2.
33. Lawrence D, Stephen K. Inequalities in health care provision for people with severe mental illness. *J Psychopharmacol* (in press).
34. McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:406-16.
35. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006;86:15-22.
36. Roberts L, Roalf A, Wilson S et al. Physical health care of patients with schizophrenia in primary care: a comparative study. *Fam Practice* 2007;24:34-40.
37. Osborn DP, King MB, Nazareth I. Participation in screening for cardiovascular risk by people with schizophrenia or similar mental illnesses: cross sectional study in general practice. *BMJ* 2003; 326:1122-3.
38. Fagioli A, Goracci A. The effects of undertreated chronic medical illnesses in patients with severe mental disorders. *J Clin Psychiatry* 2009;70:22-9.
39. Mitchell AJ, Malone D, Doebbeling CC. Quality of medical care for people with and without comorbid mental illness and substance misuse: systematic review of comparative studies. *Br J Psychiatry* 2009;194:491-9.
40. Kisely S, Campbell LA, Wang Y. Treatment of ischaemic heart disease and stroke in individuals with psychosis under universal healthcare. *Br*

- J Psychiatry 2009;195:545-50.
41. Kisely S, Smith M, Lawrence D et al. Inequitable access for mentally ill patients to some medically necessary procedures. *CMAJ* 2007;176:779-84.
  42. Chan M. Equity, social determinants and public health programmes. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010:1-2.
  43. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
  44. Mather AA, Cox BJ, Enns MW et al. Associations of obesity with psychiatric disorders and suicidal behaviors in a nationally representative sample. *J Psychosom Res* 2009;66:277-85.
  45. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *J Clin Psychiatry* 2009;70:12-21.
  46. World Health Organization. *Global strategy on diet, physical activity and health*. Geneva: World Health Organization, 2003.
  47. Bray GA. Obesity: the disease. *J Med Chem* 2006;49:4001-7.
  48. Bray GA, Wilson JF. In the clinic. Obesity. *Ann Intern Med* 2008;149:ITC4-1-15.
  49. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. *Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report*. Bethesda: National Institutes of Health, 1998.
  50. Holt R, Peveler R. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:665-79.
  51. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999;282:1530-8.
  52. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 1991;337:382-6.
  53. Misra A, Vikram NK, Gupta R et al. Waist circumference cutoff points and action levels for Asian Indians for identification of abdominal obesity. *Int J Obes* 2006; 30:106-11.
  54. Ko GT, Chan JC, Cockram CS et al. Prediction of hypertension, diabetes, dyslipidaemia or albuminuria using simple anthropometric indexes in Hong Kong Chinese. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1136-42.
  55. Raji A, Seely EW, Arky RA et al. Body fat distribution and insulin resistance in healthy Asian Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5366-71.
  56. Deurenberg-Yap M, Chew SK, Lin VF et al. Relationships between indices of obesity and its co-morbidities in multi-ethnic Singapore. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1554-62.
  57. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
  58. International Diabetes Federation. *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. www.idf.org.
  59. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
  60. Oka R, Kobayashi J, Yagi K et al. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:474-81.
  61. Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002;66:987-92.
  62. BF; Cooperative Meta-Analysis Group of the Working Group on Obesity in China. Predictive values of body mass index and waist circumference for risk factors of certain related diseases in Chinese adults. Study on optimal cut-off points of body mass index and waist circumference in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002;15:83-96.
  63. McElroy SL, Guerdjikova A, Kotwal R. Severe mental illness and obesity. In: Bermudes RA, Keck PE, McElroy SL (eds). *Managing metabolic abnormalities in the psychiatrically ill: a clinical guide for psychiatrists*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2006:55-119.
  64. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2004;65:13-26.
  65. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1426-35.
  66. Citrome L, Vreeland B. Schizophrenia, obesity, and antipsychotic medications: what can we do? *Postgrad Med* 2008;120:18-33.
  67. Saarni SE, Saarni SI, Fogelholm M et al. Body composition in psychotic disorders: a general population survey. *Psychol Med* 2009;39:801-10.
  68. McIntyre RS, McElroy SL, Konarski JZ et al. Substance use disorders and overweight/obesity in bipolar I disorder: preliminary evidence for competing addictions. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1352-7.
  69. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH et al. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* 2008;70:288-97.
  70. Simon GE, Von Korff M, Saunders K et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:824-30.
  71. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. Management of schizophrenia with obesity, metabolic, and endocrinological disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2009;32:775-94.
  72. Pack S. Poor physical health and mortality in patients with schizophrenia. *Nurs Stand* 2009;23:41-5.
  73. Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Obesity in patients with bipolar disorder: a biopsychosocial-behavioral model. *J Clin Psychiatry* 2006;67:904-15.
  74. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005;67:1-8.
  75. Graciou BL, Cook SR, Meyer AE et al. Prevalence of overweight and obesity in adolescents with severe mental illness: a cross-sectional chart review. *J Clin Psychiatry* 2010;71:949-54.
  76. Ryan MC, Flanagan S, Kinsella U et al. The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Life Sci* 2004;74:1999-2008.
  77. Maina G, Salvi V, Vitalucci A et al. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;110:149-55.
  78. Citrome L, Blonde L, Damatarca C. Metabolic issues in patients with severe mental illness. *South Med J* 2005;98:714-20.
  79. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001;46:549-55.
  80. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;62:73-6.
  81. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K et al. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *Can J Psychiatry* 2006;51:274-80.
  82. Scott KM, McGee MA, Wells JE et al. Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res* 2008;64: 97-105.
  83. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S et al. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry* 2004;65:634-51.
  84. Simon GE, Ludman EJ, Linde JA et al. Association between obesity and depression in middle-aged women. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:32-9.
  85. Kluge M, Schuldt A, Himmerich H et al. Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating: results from a randomized double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:662-6.
  86. Gebhardt S, Haberhausen M, Krieg JC et al. Clozapine/olanzapine-induced recurrence or deterioration of binge eating-related eating disorder.

- ders. *J Neural Transm* 2007;114:1091-5.
87. Vieweg WV, Levy JR, Fredrickson SK et al. Psychotropic drug considerations in depressed patients with metabolic disturbances. *Am J Med* 2008;121:647-55.
  88. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
  89. Allison DB, Newcomer JW, Dunn AL et al. Obesity among those with mental disorders: a National Institute of Mental Health meeting report. *Am J Prev Med* 2009;36:341-50.
  90. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:596-601.
  91. Bech P, Vendsborg PJ, Rafaelson OJ. Lithium maintenance treatment of manic-melancholic patients: its role in the daily routine. *Acta Psychiatr Scand* 1976;53:70-81.
  92. Citrome L. Risk-benefit analysis of available treatments for schizophrenia. *Psychiatric Times* 2007;1:27-30.
  93. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J et al. Guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: Acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:132-91.
  94. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics; differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911-36.
  95. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19:1-93.
  96. Scheen AJ, De Hert MA. Abnormal glucose metabolism in patients treated with antipsychotics. *Diabetes Metab* 2007;33:169-75.
  97. Scheen A, van Winkel R, De Hert M. Traitement neuroleptique et troubles métaboliques. *Med Mal Metabol* 2008;2:593-9.
  98. Stahl SM, Mignon L, Meyer JM. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risks? *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:171-9.
  99. Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:4-18.
  100. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008;105:175-87.
  101. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005;80:45-53.
  102. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-97.
  103. Leucht S, Corves C, Arbter D et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
  104. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
  105. Parsons B, Allison DB, Loebel A et al. Weight effects associated with antipsychotics: a comprehensive database analysis. *Schizophr Res* 2009;110:103-10.
  106. Coccorello R, Moles A. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced metabolic derangement: clues for understanding obesity and novel drug design. *Pharmacol Ther* 2010;127:210-51.
  107. Leucht S, Burkard T, Henderson JH et al. Physical illness and schizophrenia. A review of the evidence. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
  108. Bobes J, Rejas J, García-García M et al. Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the Eire Study. *Schizophr Res* 2003; 62:77-88.
  109. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* (in press).
  110. Newcomer JW. Comparing the safety and efficacy of atypical antipsychotics in psychiatric patients with comorbid medical illnesses. *J Clin Psychiatry* 2009;70:30-6.
  111. Newcomer JW. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006;67:25-30.
  112. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:267-72.
  113. Alvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Crespo-Facorro B et al. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008;22:547-62.
  114. Correll CU, Manu P, Olshansky V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009;302:1765-73.
  115. Saddichha S, Ameen S, Akhtar S. Incidence of new onset metabolic syndrome with atypical antipsychotics in first episode schizophrenia: a six-week prospective study in Indian female patients. *Schizophr Res* 2007;95:247.
  116. Fava M, Judge R, Hoog SL et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000;61:863-7.
  117. Vanina Y, Podolskaya A, Sedky K et al. Body weight changes associated with psychopharmacology. *Psychiatr Serv* 2002;53: 842-7.
  118. Fagioli A, Chengappa KN, Soreca I et al. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs* 2008;22:655-69.
  119. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-9.
  120. Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev* 2007;59:151-84.
  121. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008;13:27-35.
  122. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment — pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010;125:169-79.
  123. Stein K. When essential medications provoke new health problems: the metabolic effects of second-generation antipsychotics. *J Am Diet Assoc* 2010;110:992-1001.
  124. Bostwick JM. A generalist's guide to treating patients with depression with an emphasis on using side effects to tailor antidepressant therapy. *Mayo Clin Proc* 2010;85:538-50.
  125. Papakostas GI. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2010;71:e03.
  126. Citrome L. Iloperidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly commercialised second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract* 2009;63:1237-48.
  127. Poyurovsky M, Pashinian A, Gil-Ad I et al. Olanzapine-induced weight gain in patients with first-episode schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine addition. *Am J Psychiatry* 2002;159:1058-60.
  128. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1079-88.
  129. Barak Y, Aizenberg D. Switching to aripiprazole as a strategy for weight reduction: a meta-analysis in patients suffering from schizophrenia. *J Obes* (in press).
  130. Weiden PJ, Newcomer JW, Loebel AD et al. Long-term changes in



- weight and plasma lipids during maintenance treatment with ziprasidone. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:985-94.
131. Vehof J, Al Hadithy AFY, Burger H et al. BMI and rs1455832 SNP of the ROBO1 gene: association analysis in patients using antipsychotics. *Schizophr Res* 2010;117:552-3.
  132. Mulder H, Franke B, van der Beek AA et al. The association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:338-43.
  133. Mulder H, Cohen D, Scheffer H et al. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:16-20.
  134. Risselada AJ, Vehof J, Bruggeman R et al. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. *Pharmacogenomics* (in press)
  135. Opgen-Rhein C, Brandl EJ, Møller DJ et al. Association of HTR2C, but not LEP or INSG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample. *Pharmacogenomics* 2010;11:773-80.
  136. Gregoor JG, van der Weide J, Mulder W et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication. *J Clin Psychopharmacol* 2009;26:21-5.
  137. Li C, Ford ES. Definition of the metabolic syndrome: what's new and what predicts risk. *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4:237-51.
  138. Bhargava A. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. *Popul Health Metr* 2003;1:3.
  139. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 1093-100.
  140. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2595-600.
  141. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH et al. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120-7.
  142. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156: 1070-7.
  143. Fagiolini A, Frank E, Scott JA et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005;7:424-30.
  144. Katon W, Maj M, Sartorius N (eds). *Depression and diabetes*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.
  145. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:279-88.
  146. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007;86:s836-42.
  147. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48:1679-83.
  148. Moebs S, Stang A. The metabolic syndrome — a controversial diagnostic concept. *Herz* 2007;32:529-40.
  149. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. The metabolic syndrome. Part I: definitions and diagnostic criteria for its identification. *Epidemiology and relationship with cardiovascular and type 2 diabetes risk*. *Postepy Hig Med Dosw* 2008;62:530-42.
  150. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
  151. Pollex RL, Hanley AJ, Zinman B et al. Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: prevalence and genetic associations. *Atherosclerosis* 2006;184:121-9.
  152. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005;28:2745-9.
  153. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gymez-Pérez FJ et al. Prevalence and characteristics of early-onset type 2 diabetes in Mexico. *Am J Med* 2002;113:569-74.
  154. Florez H, Silva E, Fernández V et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:63-77.
  155. De Hert MA, van Winkel R, Van Eyck D et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res* 2006;83:87-93.
  156. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:559-63.
  157. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D et al. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004;49:753-60.
  158. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80:19-32.
  159. Meyer J, Loh C, Leckband SG et al. Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 2006;12:5-10.
  160. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Metabolic syndrome and the risk of coronary heart disease in 367 patients treated with second-generation antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2006;67:575-83.
  161. Hågg S, Lindblom Y, Mjølndal T et al. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:93-8.
  162. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006;163:1273-6.
  163. Mackin P, Bishop D, Watkinson H et al. Metabolic disease and cardiovascular risk in people treated with antipsychotics in the community. *Br J Psychiatry* 2007;191:23-9.
  164. Tirupati S, Chua LE. Obesity and metabolic syndrome in a psychiatric rehabilitation service. *Aust N Z J Psychiatry* 2007;41: 606-10.
  165. Srisuranont M, Likhitsathian S, Boonyanaruthee V et al. Metabolic syndrome in Thai schizophrenic patients: a naturalistic one-year follow-up study. *BMC Psychiatry* 2007;7:14.
  166. Rejas J, Bobes J, Arango C et al. Concordance of standard and modified NCEP ATP III criteria for identification of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: a corollary from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008;99:23-8.
  167. Arango C, Bobes J, Aranda P et al. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. *Schizophr Res* 2008;104:1-12.
  168. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:4-14.
  169. Garcia-Portilla MP, S6iz PA, Benabarre A et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;106:197-201.
  170. Bobes J, Arango C, Aranda P et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: results from the CLAMORS study. *Eur Psychiatry* (in press).
  171. Basu R, Brar JS, Chengappa KN et al. The prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizoaffective disorder - bipolar subtype. *Bipolar Disord* 2004;6:314-8.
  172. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* (in press).
  173. Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WV et al. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep* 2010;10:209-16.
  174. De Hert M, Mittoux A, He Y et al. Metabolic parameters in the short- and long-term treatment of schizophrenia with sertindole or risperidone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (in press).

175. De Hert M, Mittoux A, He Y et al. A head-to-head comparison of sertindole and risperidone on metabolic parameters. *Schizophr Res* 2010;123:276-7.
176. Vancampfort D, Knapen J, Probst M et al. Considering a frame of reference for physical activity research related to the cardiometabolic risk profile in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; 177:271-9.
177. Buckley PF, Miller DD, Singer B et al. Clinicians' recognition of the metabolic adverse effects of antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2005;79:281-8.
178. Newcomer JW, Nasrallah HA, Loebel AD. The Atypical Antipsychotic Therapy and Metabolic Issues National Survey: practice patterns and knowledge of psychiatrists. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:S1-6.
179. Cavanagh MR, Hancock E, Taylor DM et al. A UK audit of screening for the metabolic side effects of antipsychotics in community patients. *Schizophr Bull* 2007;33:1397-403.
180. Lambert TJ, Newcomer JW. Are the cardiometabolic complications of schizophrenia still neglected? Barriers to care. *Med J Aust* 2009;190:S39-42.
181. Morrato EH, Druss B, Hartung DM et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:17-24.
182. Morrato EH, Newcomer JW, Kamat S et al. Metabolic screening after the American Diabetes Association's consensus statement on antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1037-42.
183. Morrato EH, Cuffel B, Newcomer JW et al. Metabolic risk status and second-generation antipsychotic drug selection: a retrospective study of commercially insured patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:26-32.
184. Morrato EH, Nicol GE, Maahs D et al. Metabolic screening in children receiving antipsychotic drug treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:344-51.
185. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
186. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization, 1999.
187. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
188. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
189. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27: 2444-9.
190. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-8.
191. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-6.
192. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
193. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:824-30.
194. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
195. Whiting D, Unwin N, Roglic G. Diabetes: equity and social determinant. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinant and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010:77-94.
196. Qin L, Knol MJ, Corpeleijn E et al. Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: a review of epidemiological data. *Eur J Epidemiol* 2010;25:5-12.
197. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB et al. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:744-52.
198. Rana JS, Li TY, Manson JE et al. Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2007;30:53-8.
199. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM et al. Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *JAMA* 2004;292:1188-94.
200. Siegel LC, Sesso HD, Bowman TS et al. Physical activity, body mass index, and diabetes risk in men: a prospective study. *Am J Med* 2009;122:1115-21.
201. Hu G, Lindström J, Valle TT et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004;164:892-6.
202. Hartemink N, Boshuizen HC, Nagelkerke NJ et al. Combining risk estimates from observational studies with different exposure cutpoints: a meta-analysis on body mass index and diabetes type 2. *Am J Epidemiol* 2006;163:1042-52.
203. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007;24:451-63.
204. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ et al. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2001;161:1542-8.
205. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999;282:1433-9.
206. Patja K, Jousilahti P, Hu G et al. Effects of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *J Intern Med* 2005;258:356-62.
207. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
208. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
209. Holt RI, Peveler RC. Association between antipsychotic drugs and diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:125-35.
210. Bushe C, Holt R. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004; 47:S67-S71.
211. McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL et al. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:83-93.
212. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D et al. Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1493-500.
213. Barnett AH, Mackin P, Chaudhry I et al. Minimising metabolic and cardiovascular risk in schizophrenia: diabetes, obesity and dyslipidaemia. *J Psychopharmacol* 2007;21:357-73.
214. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:342-8.
215. Regenold WT, Thapar RK, Marano C et al. Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus among psychiatric inpatients with bipolar I affective and schizoaffective disorders independent of psychotropic drug use. *J Affect Disord* 2002;70:19-26.
216. De Hert M, Mauri M, Shaw K et al. The METEOR study of dia-

- betes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. I. Methodology. *Int J Methods Psychiatr Res* (in press).
217. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM et al. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:129-33.
  218. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC et al. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 2005;28:1063-7.
  219. Carnethon MR, Kinder LS, Fair JM et al. Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Am J Epidemiol* 2003;158:416-23.
  220. Eaton WW, Armenian H, Gallo J et al. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:1097-102.
  221. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 2004;27:2856-62.
  222. Golden SH, Williams JE, Ford DE et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2004;27:429-35.
  223. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H et al. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999;22:1071-6.
  224. Palinkas LA, Lee PP, Barrett-Connor E. A prospective study of type 2 diabetes and depressive symptoms in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *Diabet Med* 2004;21:1185-91.
  225. van den Akker M, Schuurman A, Metsemakers J et al. Is depression related to subsequent diabetes mellitus? *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:178-83.
  226. Gough S, Peveler R. Diabetes and its prevention: pragmatic solutions for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;47: S106-11.
  227. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:14.
  228. Okumura Y, Ito H, Kobayashi M et al. Prevalence of diabetes and antipsychotic prescription patterns in patients with schizophrenia: a nationwide retrospective cohort study. *Schizophr Res* 2010;119:145-52.
  229. Citrome LL, Holt RI, Zachry WM et al. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2007;41:1593-603.
  230. Smith M, Hokins D, Peveler R et al. First versus second generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008;192:406-11.
  231. Ramaswamy K, Masand PS, Nasrallah HA. Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18:183-94.
  232. Yood MU, DeLorenze G, Quesenberry CP Jr et al. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent — results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:791-9.
  233. Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22:841-52.
  234. Starrenburg FC, Bogers JP. How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry* 2009;24: 164-70.
  235. Koller E, Schneider B, Bennett K et al. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001;111:716-23.
  236. Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM et al. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004;65:857-63.
  237. Koller EA, Cross JT, Doraiswamy PM et al. Risperidone-associated diabetes mellitus: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2003;23:735-44.
  238. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among Medicaid patients with bipolar disorder: a nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007;27:27-35.
  239. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1055-61.
  240. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB et al. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry* 2010;197:266-71.
  241. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1997-2004.
  242. Baker RA, Pikalov A, Tran QV et al. Atypical antipsychotic drugs and diabetes mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: a systematic Bayesian signal detection analysis. *Psychopharmacol Bull* 2009;42:11-31.
  243. Bushe C, Leonard B. Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data. *Br J Psychiatry* 2004;47:S87-93.
  244. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2001;62:256-60.
  245. Sachs GS, Guille C. Weight gain associated with use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999;60:16-9.
  246. Frank E, Kupfer DJ, Buhari A et al. Imipramine and weight gain during the long-term treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 1992;26:65-72.
  247. Fernstrom MH, Kupfer DJ. Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res* 1988;26: 265-71.
  248. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:323-30.
  249. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:61-7.
  250. Andersohn F, Schade R, Suissa S et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009;166:591-8.
  251. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008;31:420-6.
  252. Verrotti A, la Torre R, Trotta D et al. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res* 2009;71:125-31.
  253. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M et al. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:643-8.
  254. Masuccio F, Verrotti A, Chiavaroli V et al. Weight gain and insulin resistance in children treated with valproate: the influence of time. *J Child Neurol* 2010;25:941-7.
  255. Luef GJ, Waldmann M, Sturm W et al. Valproate therapy and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Neurol* 2004;55:729-32.
  256. Pylvänen V, Knip M, Pakarinen A et al. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002;43:514-7.
  257. Frayne SM, Halanych JH, Miller DR et al. Disparities in diabetes care: impact of mental illness. *Arch Intern Med* 2005;165: 2631-8.
  258. Desai MM, Rosenheck RA, Druss BG et al. Mental disorders and quality of diabetes care in the veterans health administration. *Am J Psychiatry* 2002;159:1584-90.
  259. Subramaniam M, Chong SA, Pek E. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2003;48:345-7.
  260. Taylor D, Young C, Mohamed R et al. Undiagnosed impaired fasting glucose and diabetes mellitus amongst inpatients receiving antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol* 2005;19:182-6.
  261. Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE et al. Hyperglycemia and diabetes in

- patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006;29:786-91.
262. Voruganti LP, Punthakee Z, Van Lieshout RJ et al. Dysglycemia in a community sample of people treated for schizophrenia: the Diabetes in Schizophrenia in Central-South Ontario (DiSCO) study. *Schizophr Res* 2007;96:215-22.
  263. Holt RI, Abdelrahman T, Hirsch M et al. The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness. *J Psychopharmacol* 2010;24:867-73.
  264. Department of Health. Diabetes national service framework. London: Department of Health, 2001.
  265. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res* 2004;71:195-212.
  266. Cohen D, Correll CU. Second-generation antipsychotic-associated diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis: mechanisms, predictors, and screening need. *J Clin Psychiatry* 2009;70:765-6.
  267. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM et al. Elevated hemoglobin A1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007;68:533-41.
  268. Nihalani ND, Tu X, Lamberti JS et al. Diabetic ketoacidosis among patients receiving clozapine: a case series and review of socio-demographic risk factors. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:105-12.
  269. Wong JO, Fu JC, Hung GB. Olanzapine-induced diabetic ketoacidosis in a Chinese man. *Hong Kong Med J* 2007;13:73-4.
  270. Reddymasu S, Bahta E, Levine S et al. Elevated lipase and diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *JOP* 2006;7:303-5.
  271. Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH et al. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Pharmacotherapy* 2008;28:1198-202.
  272. Church CO, Stevens DL, Fugate SE. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabet Med* 2005;22:1440-3.
  273. Ramaswamy K, Kozma CM, Nasrallah H. Risk of diabetic ketoacidosis after exposure to risperidone or olanzapine. *Drug Saf* 2007;30:589-99.
  274. Aruna PAP. Chlorpromazine induced diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 1995;43:146.
  275. de Boer C, Gaete HP. Neuroleptic malignant syndrome and diabetic keto-acidosis. *Br J Psychiatry* 1992;161:856-8.
  276. Henriksen OM, Ruider ME, Prah J et al. Diabetic ketoacidosis in Denmark. Incidence and mortality estimated from public health registries. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:51-6.
  277. World Health Organization. The world health report 2003: shaping the future. Geneva: World Health Organization, 2003.
  278. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:3-14.
  279. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: World Health Organization, 2009.
  280. Mendis S, Banerjee A. Cardiovascular disease: equity and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). Equity, social determinants and public health programmes. Geneva: World Health Organization, 2010:31-48.
  281. Hennekens CH. Increasing global burden of cardiovascular disease in general populations and patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:4-7.
  282. Smith SC Jr, Amsterdam E, Balady GJ et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: tests for silent and inducible ischemia: Writing Group II. *Circulation* 2000;101:E12-6.
  283. Lindholm LH, Mendis S. Prevention of cardiovascular disease in developing countries. *Lancet* 2007;370:720-2.
  284. Walker RW, McLarty DG, Kitange HM et al. Stroke mortality in urban and rural Tanzania. Adult Morbidity and Mortality Project. *Lancet* 2000;355:1684-7.
  285. Hetemaa T, Manderbacka K, Reunanen A et al. Socioeconomic inequities in invasive cardiac procedures among patients with incident angina pectoris or myocardial infarction. *Scand J Public Health* 2006;34:116-23.
  286. World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization, 2002.
  287. Sowden GL, Huffman JC. The impact of mental illness on cardiac outcomes: a review for the cardiologist. *Int J Cardiol* 2009; 132:30-37.
  288. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002;68:167-81.
  289. Brown AD, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009; 23:583-602.
  290. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004;65:4-18.
  291. Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV et al. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry* 2003;182:31-6.
  292. Osby U, Correia N, Brandt L et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm county, Sweden. *Schizophr Res* 2000;45:21-8.
  293. Surtees PG, Wainwright NW, Luben RN et al. Depression and ischemic heart disease mortality: evidence from the EPIC-Norfolk United Kingdom prospective cohort study. *Am J Psychiatry* 2008;165:515-23.
  294. Glassman A, Maj M, Sartorius N (eds). Depression and heart disease. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
  295. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;115: 302-8.
  296. Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI et al. Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007;167:801-8.
  297. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E et al. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:713-20.
  298. Nicol G, Haupt D, Flavin K et al. Preliminary results of the MEAC study: metabolic effects of antipsychotics in children. *Schizophr Bull* 2009;35(Suppl. 1):32.
  299. Osborn DP, Levy G, Nazareth I et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:242-9.
  300. Bouza C, Lypez-Cuadrado T, Amate JM. Hospital admissions due to physical disease in people with schizophrenia: a national population-based study. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:156-63.
  301. Kilbourne AM, Brar JS, Drayer RA et al. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Psychosomatics* 2007;48:412-7.
  302. Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study. *Schizophr Res* 2010;117:75-82.
  303. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA et al. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA* 2003;290:215-21.
  304. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008;300:2379-88.
  305. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM et al. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008;10:788-97.
  306. De Hert M, Falissard B, Mauri M et al. Epidemiological study for the evaluation of metabolic disorders in patients with schizophrenia: the METEOR Study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:S444.
  307. De Hert M, Schreurs V, Smeets K et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective

- chart review. *Schizophr Res* 2008;101:295-303.
308. Meyer JM, Davis VG, Goff DC et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase I. *Schizophr Res* 2008;101:273-86.
  309. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22.
  310. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61.
  311. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P et al. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry* 2009;6:38-51.
  312. Pratt LA, Ford DE, Crum RM et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996;94:3123-9.
  313. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996;93:1976-80.
  314. Blumenthal JA. Depression and coronary heart disease: association and implications for treatment. *Cleve Clin J Med* 2008;75: S48-53.
  315. Lin HC, Hsiao FH, Pfeiffer S et al. An increased risk of stroke among young schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2008;101: 234-41.
  316. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB et al. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry* 2004;65:715-20.
  317. Lin HC, Tsai SY, Lee HC. Increased risk of developing stroke among patients with bipolar disorder after an acute mood episode: a six-year follow-up study. *J Affect Disord* 2007;100:49-54.
  318. Nilsson FM, Kessing LV. Increased risk of developing stroke for patients with major affective disorder — a registry study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004;254:387-91.
  319. Larson SL, Owens PL, Ford D et al. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001;32:1979-83.
  320. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE et al. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998;158:1133-8.
  321. Tschoner A, Engl J, Laimer M et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-70.
  322. Гарсна-Торнаць I, Ornstei A, Chamson-Reig A et al. Disruption of the dopamine D2 receptor impairs insulin secretion and causes glucose intolerance. *Endocrinology* 2010;151:1441-50.
  323. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23: 58-77.
  324. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000;108:2-8.
  325. Appleby L, Thomas S, Ferrier N et al. Sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2000;176:405-6.
  326. Ruschena D, Mullen PE, Burgess P et al. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1998;172:331-6.
  327. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360:225-235.
  328. Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2010;5:97-104.
  329. Pies RW. Antipsychotics: the heart of the problem. *Psychiatric Times* 2001;18:26-8.
  330. Elbe D, Savage R. How does this happen? Part I: mechanisms of adverse drug reactions associated with psychotropic medications. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:40-5.
  331. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774-82.
  332. Mehtonen OP, Aranko K, Mätkonen L et al. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:58-64.
  333. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-7.
  334. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002;325:1070.
  335. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002;180:515-22.
  336. Ames D, Camm J, Cook P et al. Comment minimiser les risques associés à un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les personnes souffrant de schizophrénie. Recommandations consensuelles du Cardiac Safety in Schizophrenia Group (CSISG). *Encéphale* 2002;28:552-62.
  337. Thomas SH, Drici MD, Hall GC et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). *Acta Psychiatr Scand* 2010;122: 345-55.
  338. Strom BL, Faich GA, Reynolds RF et al. The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC): design and baseline subject characteristics. *J Clin Psychiatry* 2008;69:114-21.
  339. Strom BL, Eng SM, Faich G et al. Comparative mortality associated with ziprasidone and olanzapine in real-world use among 18,154 patients with schizophrenia: the Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry* (in press).
  340. Kilbourne AM, Welsh D, McCarthy JF et al. Quality of care for cardiovascular disease-related conditions in patients with and without mental disorders. *J Gen Intern Med* 2008;23:1628-33.
  341. Weiss AP, Henderson DC, Weilburg JB et al. Treatment of cardiac risk factors among patients with schizophrenia and diabetes. *Psychiatr Serv* 2006;57:1145-52.
  342. Morrato EH, Newcomer JW, Allen RR et al. Prevalence of baseline serum glucose and lipid testing in users of second-generation antipsychotic drugs: a retrospective, population-based study of Medicaid claims data. *J Clin Psychiatry* 2008;69:316-22.
  343. Raedler TJ. Cardiovascular aspects of antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23:574-81.
  344. Hippisley-Cox J, Parker C, Coupland C et al. Inequalities in the primary care of patients with coronary heart disease and serious mental health problems: a cross-sectional study. *Heart* 2007; 93:1256-62.
  345. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA et al. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:506-11.
  346. Rathore SS, Wang Y, Druss BG et al. Mental disorders, quality of care, and outcomes among older patients hospitalized with heart failure: an analysis of the national heart failure project. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1402-8.
  347. Sacks M, Dermatis H, Looser-Ott S et al. Undetected HIV infection among acutely ill psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1992;149:544-5.
  348. Volavka J, Convit A, Czobor P et al. HIV seroprevalence and risk behaviors in psychiatric inpatients. *Psychiatry Res* 1991;39:109-14.
  349. Lee HK, Travin S, Bluestone H. HIV-1 in inpatients. *Hosp Commun Psychiatry* 1992;43:181-2.
  350. Empfield M, Cournos F, Meyer I et al. HIV seroprevalence among homeless patients admitted to a psychiatric inpatient unit. *Am J Psychiatry* 1993;150:47-52.
  351. Meyer I, McKinnon K, Cournos F et al. HIV seroprevalence among long-stay patients in a state psychiatric hospital. *Hosp Commun Psychiatry* 1993;44:282-4.
  352. Susser E, Valencia E, Conover S. Prevalence of HIV infection among psychiatric patients in a New York City men's shelter. *Am J Public Health* 1993;83:568-70.
  353. Stewart DL, Zuckerman CJ, Ingle JM. HIV seroprevalence in a chronically mentally ill population. *J Natl Med Assoc* 1994;86: 519-23.
  354. Cournos F, Horwath E, Guido JR et al. HIV-1 infection at two public psychiatric hospitals in New York City. *AIDS Care* 1994; 6:443-52.
  355. Naber D, Pajonk FG, Perro C et al. Human immunodeficiency virus antibody test and seroprevalence in psychiatric patients. *Acta Psychiatr*

- Scand 1994;89:358-61.
356. Dasananjali T. The prevalence of HIV infection among mentally ill offenders in Thailand. *J Med Assoc Thai* 1994;77:257-60.
  357. Chen CH. Seroprevalence of human immunodeficiency virus infection among Chinese psychiatric patients in Taiwan. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:441-2.
  358. Schwartz-Watts D, Montgomery LD, Morgan DW. Seroprevalence of human immunodeficiency virus among inpatient pretrial detainees. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995;23:285-8.
  359. Ayuso-Mateos JL, Montanes F, Lastra I et al. HIV infection in psychiatric patients: an unlinked anonymous study. *Br J Psychiatry* 1997;170:181-5.
  360. Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *Am J Publ Health* 2001;91:31-7.
  361. Blank MB, Mandell DS, Aiken L et al. Co-occurrence of HIV and serious mental illness among Medicaid recipients. *Psychiatr Serv* 2002;53:868-73.
  362. Baillargeon J, Ducate S, Pulvino J et al. The association of psychiatric disorders and HIV infection in the correctional setting. *Ann Epidemiol* 2003;13:606-12.
  363. Chafetz L, White MC, Collins-Bride G et al. The poor general health of the severely mentally ill: impact of schizophrenic diagnosis. *Commun Ment Health J* 2005;41:169-84.
  364. Courmos F, McKinnon K, Sullivan G. Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus. *J Clin Psychiatry* 2005;66:27-33.
  365. Sewell DD. Schizophrenia and HIV. *Schizophr Bull* 1996;22: 465-73.
  366. Carey MP, Carey KB, Kalichman SC. Risk for human immunodeficiency virus (HIV) infection among persons with severe mental illnesses. *Clin Psychol Rev* 1997;17:271-91.
  367. Carey M, Weinhardt L, Carey K. Prevalence of infection with HIV among the seriously mentally ill: review of the research and implications for practice. *Prof Psychol Res Pr* 1995;26:262-8.
  368. Courmos F, McKinnon K. HIV seroprevalence among people with severe mental illness in the United States: a critical review. *Clin Psychol Rev* 1997;17:259-69.
  369. McKinnon K, Courmos F. HIV infection linked to substance use among hospitalized patients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 1998;49:1269.
  370. De Hert M, Trappeniers L, Wampers M et al. Knowledge about HIV in people with schizophrenia. A general population comparison. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* (in press).
  371. Dixon L, Haas G, Weiden PJ et al. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991;148:224-30.
  372. Drake RE, Wallach MA. Substance abuse among the chronic mentally ill. *Hosp Commun Psychiatry* 1989;40:1041-6.
  373. Coverdale JH, Turbott SH. Risk behaviors for sexually transmitted infections among men with mental disorders. *Psychiatr Serv* 2000;51:234-8.
  374. Goldberg RW, Tapscott SL, Calmes CA et al. HIV and hepatitis C knowledge among individuals with serious mental illness. *Psychiatr Rehabil J* 2009;33:47-9.
  375. Aruffo JF, Coverdale JH, Chacko RC et al. Knowledge about AIDS among women psychiatric outpatients. *Hosp Commun Psychiatry* 1990;41:326-8.
  376. Kalichman SC, Kelly JA, Johnson JR, et al. Factors associated with risk for HIV infection among chronic mentally ill adults. *Am J Psychiatry* 1994;151:221-7.
  377. Senn TE, Carey MP. HIV testing among individuals with a severe mental illness: review, suggestions for research, and clinical implications. *Psychol Med* 2009;39:355-63.
  378. Blumberg SJ, Dickey WC. Prevalence of HIV risk behaviors, risk perceptions, and testing among US adults with mental disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:77-9.
  379. Desai MM, Rosenheck RA. HIV testing and receipt of test results among homeless persons with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004;161:2287-94.
  380. Desai MM, Rosenheck RA, Desai RA. Prevalence and correlates of human immunodeficiency virus testing and posttest counseling among outpatients with serious mental illness. *J Nerv Ment Dis* 2007;195:776-80.
  381. Goldberg RW, Himelhoch S, Kreyenbuhl J et al. Predictors of HIV and hepatitis testing and related service utilization among individuals with serious mental illness. *Psychosomatics* 2005;46: 573-7.
  382. Goldberg RW. Hepatitis and HIV screening, education, and treatment for adults with serious mental illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:167-8.
  383. Grassi L, Pavanati M, Cardelli R et al. HIV-risk behaviour and knowledge about HIV/AIDS among patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29:171-9.
  384. Katz RC, Watts C, Santman J. AIDS knowledge and high risk behaviors in the chronic mentally ill. *Commun Ment Health J* 1994;30:395-402.
  385. Kelly JA, Murphy DA, Bahr GR et al. AIDS/HIV risk behavior among the chronic mentally ill. *Am J Psychiatry* 1992;149:886-9.
  386. Knox MD, Boaz TL, Friedrich MA et al. HIV risk factors for persons with serious mental illness. *Commun Ment Health J* 1994;30:551-63.
  387. Levounis P, Galanter M, Dermatis H et al. Correlates of HIV transmission risk factors and considerations for interventions in homeless, chemically addicted and mentally ill patients. *J Addict Dis* 2002;21:61-72.
  388. Meade CS, Sikkema KJ. Voluntary HIV testing among adults with severe mental illness: frequency and associated factors. *AIDS Behav* 2005;9:465-73.
  389. Miller LJ, Finnerty M. Sexuality, pregnancy, and childrearing among women with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatr Serv* 1996;47:502-6.
  390. Pirl WF, Greer JA, Weissgarber C et al. Screening for infectious diseases among patients in a state psychiatric hospital. *Psychiatr Serv* 2005;56:1614-6.
  391. Thompson SC, Checkley GE, Hocking JS et al. HIV risk behavior and HIV testing of psychiatric patients in Melbourne. *Aust N Z J Psychiatry* 1997;31:566-76.
  392. Walkup J, McAlpine DD, Olsson M et al. Recent HIV testing among general hospital inpatients with schizophrenia: findings from four New York City sites. *Psychiatr Q* 2000;71:177-93.
  393. Weinhardt LS, Carey MP, Carey KB. HIV-risk behavior and the public health context of HIV/AIDS among women living with a severe and persistent mental illness. *J Nerv Ment Dis* 1998;186: 276-82.
  394. Hughes E, Gray R. HIV prevention for people with serious mental illness: a survey of mental health workers' attitudes, knowledge and practice. *J Clin Nurs* 2009;18:591-600.
  395. Vergara-Rodriguez P, Vibhakar S, Watts J. Metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors in the treatment of persons with human immunodeficiency virus and severe mental illness. *Pharmacol Ther* 2009;124:269-78.
  396. Mistler LA, Brunette MF, Marsh BJ et al. Hepatitis C treatment for people with severe mental illness. *Psychosomatics* 2006;47: 93-107.
  397. Said WM, Saleh R, Jumaian N. Prevalence of hepatitis B virus among chronic schizophrenia patients. *East Mediterr Health J* 2001;7:526-30.
  398. Chaudhury S, Chandra S, Augustine M. Prevalence of Australia antigen (HBsAg) in institutionalised patients with psychosis. *Br J Psychiatry* 1994;164:542-3.
  399. Cividini A, Pistorio A, Regazzetti A et al. Hepatitis C virus infection among institutionalised psychiatric patients: a regression analysis of indicators of risk. *J Hepatol* 1997;27:455-63.
  400. Matthews AM, Huckans MS, Blackwell AD et al. Hepatitis C testing and infection rates in bipolar patients with and without comorbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 2008;10:266-70.
  401. Kalkan A, Ozdarendeli A, Bulut Y et al. Prevalence and genotypic distribution of hepatitis GB-C/HG and TT viruses in blood donors, mentally retarded children and four groups of patients in eastern Anatolia,

- Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:222-7.
402. Kilbourne AM. The burden of general medical conditions in patients with bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7:471-7.
  403. Nakamura Y, Koh M, Miyoshi E et al. High prevalence of the hepatitis C virus infection among the inpatients of schizophrenia and psychoactive substance abuse in Japan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:591-7.
  404. Loftis JM, Matthews AM, Hauser P. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management. *Drugs* 2006;66:155-74.
  405. Meyer JM. Prevalence of hepatitis A, hepatitis B, and HIV among hepatitis C-seropositive state hospital patients: results from Oregon State Hospital. *J Clin Psychiatry* 2003;64:540-5.
  406. Klinkenberg WD, Caslyn RJ, Morse GA et al. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B, and hepatitis C among homeless persons with co-occurring severe mental illness and substance use disorders. *Compr Psychiatry* 2003;44:293-302.
  407. Rosenberg SD, Goldberg RW, Dixon LB et al. Assessing the STIRR model of best practices for blood-borne infections of clients with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2010;61:885-91.
  408. Essock SM, Dowden S, Constantine NT et al. Risk factors for HIV, hepatitis B, and hepatitis C among persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2003;54:836-41.
  409. Osher FC, Goldberg R, Goodman LA et al. Hepatitis C and individuals with serious mental illness. *Psychiatr Ann* 2003;33:394-400.
  410. Rosenberg SD, Swanson JW, Wolford GL et al. Blood-borne infections and persons with mental illness: the five-site health and risk study of blood-borne infections among persons with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 2003;54:827-35.
  411. Freedman K, Nathanson J. Interferon-based hepatitis C treatment in patients with pre-existing severe mental illness and substance use disorders. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:363-76.
  412. Huckans M, Mitchell A, Pawawalla S et al. The influence of antiviral therapy on psychiatric symptoms among patients with hepatitis C and schizophrenia. *Antivir Ther* 2010;15:111-9.
  413. Rosenberg S, Brunette M, Oxman T et al. The STIRR model of best practices for blood-borne diseases among clients with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2004;55:660-4.
  414. Filik R, Sipsos A, Kehoe PG et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:298-305.
  415. Kendrick T. Cardiovascular and respiratory risk factors and symptoms among general practice patients with long-term mental illness. *Br J Psychiatry* 1996;169:733-9.
  416. Kisely S, Smith M, Lawrence D et al. Mortality in individuals who have had psychiatric treatment: population-based study in Nova Scotia. *Br J Psychiatry* 2005;187:552-8.
  417. Osby U, Brandt L, Correia N et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:844-50.
  418. Hoyer EH, Mortensen PB, Olesen AV. Mortality and causes of death in a total national sample of patients with affective disorders admitted for the first time between 1973 and 1993. *Br J Psychiatry* 2000;176:76-82.
  419. Saku M, Tokudome S, Ikeda M et al. Mortality in psychiatric patients, with a specific focus on cancer mortality associated with schizophrenia. *Int J Epidemiol* 1995;24:366-72.
  420. Nilsson A. Mortality in recurrent mood disorders during periods on and off lithium. A complete population study in 362 patients. *Pharmacopsychiatry* 1995;28:8-13.
  421. Bobes J, Saiz J, Montes JM et al. Consenso espanol de salud fisica del paciente con trastorno bipolar. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental* 2008;1:26-37.
  422. Ohta Y, Nakane Y, Mine M et al. The epidemiological study of physical morbidity in schizophrenics — 2. Association between schizophrenia and incidence of tuberculosis. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988;42:41-7.
  423. Baldwin JA. Schizophrenia and physical disease. *Psychol Med* 1979;9:611-8.
  424. Zeenreich A, Gochstein B, Grinshpoon A et al. Recurrent tuberculosis in a psychiatric hospital, recurrent outbreaks during 1987-1996. *Harefuah* 1998;134:168-72.
  425. Fisher II, Bienskii AV, Fedorova IV. Experience in using serological tests in detecting tuberculosis in patients with severe mental pathology. *Probl Tuberk* 1996;1:19-20.
  426. Mishin VU, Shevchuk EU, Tsygankov BD et al. New-onset pulmonary tuberculosis patients with schizophrenia: course and efficiency of treatment. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2008;6:6-10.
  427. Lonroth K, Jaramillo E, Williams B et al. Tuberculosis: the role of risk factors and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010:219-41.
  428. Chen YH, Lin HC, Lin HC. Poor clinical outcomes among pneumonia patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* (in press).
  429. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004;161:2317-9.
  430. Sokal J, Messias E, Dickerson FB et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192:421-7.
  431. Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study. *J Gen Intern Med* 2006;21:1133-7.
  432. Batki SL, Meszaros ZS, Strutyński K et al. Medical comorbidity in patients with schizophrenia and alcohol dependence. *Schizophr Res* 2009;107:139-46.
  433. Copeland LA, Mortensen EM, Zeber JE et al. Pulmonary disease among inpatient decedents: impact of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:720-6.
  434. Volkov VP. Respiratory diseases as a cause of death in schizophrenia. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2009;6:24-7.
  435. Fuemmeler BF, Pendzich MK, Tercyak KP. Weight, dietary behavior, and physical activity in childhood and adolescence: implications for adult cancer risk. *Obes Facts* 2009;2:179-86.
  436. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009;472:57-88.
  437. Pan SY, DesMeules M. Energy intake, physical activity, energy balance, and cancer: epidemiologic evidence. *Methods Mol Biol* 2009;472:191-215.
  438. Hammerschmidt S, Wirtz H. Lung cancer: current diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:809-18.
  439. Kisely S, Sadek J, MacKenzie A et al. Excess cancer mortality in psychiatric patients. *Can J Psychiatry* 2008;53:753-61.
  440. Mortensen PB. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Commun Health* 1989;43:43-7.
  441. Gulbinat W, Dupont A, Jablensky A et al. Cancer incidence of schizophrenic patients. Results of record linkage studies in three countries. *Br J Psychiatry* 1992;18:75-83.
  442. Dupont A, Jensen OM, Stromgren E et al. Incidence of cancer in patients diagnosed as schizophrenic in Denmark. In: Ten Horn GHMM, Giel R, Gulbinat W et al (eds). *Psychiatric case registries in public health*. Amsterdam: Elsevier, 1986:229-39.
  443. Mortensen PB. The occurrence of cancer in first admitted schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1994;12:185-94.
  444. Lawrence D, Holman CD, Jablensky AV et al. Excess cancer mortality in Western Australian psychiatric patients due to higher case fatality rates. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:382-8.
  445. Dalton SO, Mellekjaer L, Thomassen L et al. Risk for cancer in a cohort of patients hospitalized for schizophrenia in Denmark, 1969-1993. *Schizophr Res* 2005;75:315-24.
  446. Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A et al. Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower? *Schizophr Res* 2005; 73:333-41.
  447. Barak Y, Achiron A, Mandel M et al. Reduced cancer incidence among

- patients with schizophrenia. *Cancer* 2005;104:2817-21.
448. Cohen M, Dembling B, Schorling J. The association between schizophrenia and cancer: a population-based mortality study. *Schizophr Res* 2002;57:139-46.
  449. Lichtermann D, Ekelund J, Pukkala E et al. Incidence of cancer among persons with schizophrenia and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:573-8.
  450. Hippisley-Cox J, Vinogradova Y, Coupland C et al. Risk of malignancy in patients with schizophrenia or bipolar disorder: nested case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1368-76.
  451. Mortensen PB, Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:372-7.
  452. Goldacre MJ, Kurina LM, Wotton CJ et al. Schizophrenia and cancer: an epidemiological study. *Br J Psychiatry* 2005;187:334-8.
  453. Catts VS, Catts SV, O'Toole BI et al. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives — a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:323-36.
  454. Dutta R, Boydell J, Kennedy N et al. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychol Med* 2007;37:839-47.
  455. Zilber N, Schufman N, Lerner Y. Mortality among psychiatric patients — the groups at risk. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:248-56.
  456. Weeke A, Vaeth M. Excess mortality of bipolar and unipolar manic-depressive patients. *J Affect Disord* 1986;11:227-34.
  457. Xiong GL, Bermudes RA, Torres SN et al. Use of cancer-screening services among persons with serious mental illness in Sacramento County. *Psychiatr Serv* 2008;59:929-32.
  458. Carney CP, Jones LE. The influence of type and severity of mental illness on receipt of screening mammography. *J Gen Intern Med* 2006;21:1097-104.
  459. Martens PJ, Chochinov HM, Prior HJ et al. Are cervical cancer screening rates different for women with schizophrenia? A Manitoba population-based study. *Schizophr Res* 2009;113:101-6.
  460. Chochinov HM, Martens PJ, Prior HJ et al. Does a diagnosis of schizophrenia reduce rates of mammography screening? A Manitoba population-based study. *Schizophr Res* 2009;113:95-100.
  461. Catts VS, Catts SV. Apoptosis and schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? *Schizophr Res* 2000;41:405-15.
  462. Yovel G, Sirota P, Mazeh D et al. Higher natural killer cell activity in schizophrenic patients: the impact of serum factors, medication, and smoking. *Brain Behav Immun* 2000;14:153-69.
  463. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007;298:2028-37.
  464. Harvey PW, Everrett DJ, Springall CJ. Adverse effects of prolactin in rodents and humans: breast and prostate cancer. *J Psychopharmacol* 2008;22:20-7.
  465. Wagner S, Mantel N. Breast cancer at a psychiatric hospital before and after the introduction of neuroleptic agents. *Cancer Res* 1978;38:2703-8.
  466. Kanhouwa S, Gowdy JM, Solomon JD. Phenothiazines and breast cancer. *J Natl Med Assoc* 1984;76:785-8.
  467. Kelly JP, Rosenberg L, Palmer JR et al. Risk of breast cancer according to use of antidepressants, phenothiazines, and antihistamines. *Am J Epidemiol* 1999;150:861-8.
  468. Dalton SO, Johansen C, Poulsen AH et al. Cancer risk among users of neuroleptic medication: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2006;95:934-9.
  469. Wang PS, Walker AM, Tsuang MT et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1147-54.
  470. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1607-18.
  471. Lean M, de Smedt G. Schizophrenia and osteoporosis. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:31-5.
  472. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:97-108.
  473. Abraham G, Friedman RH, Verghese C et al. Osteoporosis and schizophrenia: can we limit known risk factors? *Biol Psychiatry* 1995;38:131-2.
  474. Malik P. Cross-sectional study of bone density in patients with schizophrenic or schizophreniform disease. Dissertation, Leopold-Franzens University, Innsbruck, 2001.
  475. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-314.
  476. Javaid MK, Holt RI. Understanding osteoporosis. *J Psychopharmacol* 2008;22:38-45.
  477. Michelson D, Stratakis C, Hill L et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* 1996;335:1176-81.
  478. Eskandari F, Martinez PE, Torvik S et al. Premenopausal, Osteoporosis Women, Alendronate, Depression (POWER) Study Group. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med* 2007;167:2329-36.
  479. Schweiger U, Deuschle M, Korner A et al. Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry* 1994;151:1691-3.
  480. Kahl KG, Rudolf S, Dibbelt L et al. Decreased osteoprotegerin and increased bone turnover in young female patients with major depressive disorder and a lifetime history of anorexia nervosa. *Osteoporos Int* 2005;16:424-9.
  481. Schweiger U, Weber B, Deuschle M et al. Lumbar bone mineral density in patients with major depression: evidence of increased bone loss at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000;157:118-20.
  482. Yazici KM, Akinci A, Sutcu A et al. Bone mineral density in premenopausal women with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2003;117:271-5.
  483. Robbins J, Hirsch C, Whitmer R et al. The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:732-6.
  484. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporos Int* 2008;19:1-12.
  485. Wu Q, Magnus JH, Liu J et al. Depression and low bone mineral density: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Osteoporos Int* 2009;20:1309-20.
  486. Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF et al. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int* 2010;21:1627-35.
  487. Halbreich U, Palter S. Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophr Bull* 1996;22:447-54.
  488. Byerly M, Suppes T, Tran QV et al. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:639-61.
  489. Bergemann N, Parzer P, Mundt C et al. High bone turnover but normal bone mineral density in women suffering from schizophrenia. *Psychol Med* 2008;38:1195-201.
  490. Meaney AM, Smith S, Howes OD et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2004;184:503-8.
  491. O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:26-31.
  492. Meaney AM, O'Keane V. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res* 2007;93:136-43.
  493. Bilici M, Cakirbay H, Guler M et al. Classic and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002;112:817-28.



494. Abraham G, Paing WW, Kaminski J et al. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1618-20.
495. Becker D, Liver O, Mester R et al. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:761-6.
496. Howes OD, Wheeler MJ, Meaney AM et al. Bone mineral density and its relationship to prolactin levels in patients taking antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:259-61.
497. Keely E, Reiss JP, Drinkwater DT et al. Bone mineral density, sex hormones, and long-term use of neuroleptic agents in men. *Endocr Pract* 1997;3:209-13.
498. Hummer M, Malik P, Gasser RW et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005;162:162-7.
499. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2008;22:70-5.
500. Cauley JA, Fullman RL, Stone KL et al. Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 2005;16:1525-37.
501. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:1240-5.
502. Haney EM, Chan BK, Diem SJ et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007;167:1246-51.
503. Peuskens J, Pani L, de Hert M et al. Antipsychotics and hyperprolactinemia. Unpublished paper.
504. Bolton JM, Metge C, Lix L et al. Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:384-91.
505. Vestergaard P. Varying effects of psychotropic medications on fracture risk in older people. *Evid Based Ment Health* 2009;12:25.
506. Howard L, Kirkwood G, Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007; 190:129-34.
507. Hugenholtz GW, Heerdink ER, van Staa TP et al. Risk of hip/femur fractures in patients using antipsychotics. *Bone* 2005;37: 864-70.
508. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:807-16.
509. Jacqmin-Gadda H, Fourrier A, Commenges D et al. Risk factors for fractures in the elderly. *Epidemiology* 1998;9:417-23.
510. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952-60.
511. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS et al. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007;30:171-84.
512. Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2004;30:767-79.
513. Schottle D, Kammerahl D, Huber J et al. Sexual problems in patients with schizophrenia. *Psychiatr Prax* 2009;36:160-8.
514. Kasperek-Zimowska B, Brodniak WA, Sarol-Kulka A. Sexual disorders in schizophrenia — overview of research literature. *Psychiatr Pol* 2008;42:97-104.
515. Macdonald S, Halliday J, MacEwan T et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: sexual dysfunction. Case-control study. *Br J Psychiatry* 2003;182:50-6.
516. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002;181:49-55.
517. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P et al. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:137-411.
518. Peuskens J, Sienaert P, De Hert M. Sexual dysfunction: the unspoken side effect of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 1998;13:23s-30s.
519. Harley EW, Boardman J, Craig T. Sexual problems in schizophrenia: prevalence and characteristics. A cross sectional survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:759-66.
520. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:201-9.
521. Dossenbach M, Hodge A, Anders M et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8: 195-201.
522. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:69-82.
523. Olfson M, Uttaro T, Carson WH et al. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005;66:331-8.
524. Malik P. Sexual dysfunction in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:138-42.
525. Gabay PM, Fernandez Bruno M, Roldan E. Sexual behavior in patients with schizophrenia: a review of the literature and survey in patients attending a rehabilitation program. *Vertex* 2006;17: 136-44.
526. Laurent SM, Simons AD. Sexual dysfunction in depression and anxiety: conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. *Clin Psychol Rev* 2009;29:573-85.
527. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:157-64.
528. Zemishlany Z, Weizman A. The impact of mental illness on sexual dysfunction. *Adv Psychosom Med* 2008;29:89-106.
529. Kinzl JF. Major depressive disorder, antidepressants and sexual dysfunction. *Neuropsychiatry* 2009;23:134-8.
530. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:384-97.
531. Williams K, Reynolds MF. Sexual dysfunction in major depression. *CNS Spectr* 2006;11:19-23.
532. Higgins A, Barker P, Begley CM. Sexual health education for people with mental health problems: what can we learn from the literature? *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2006;13:687-97.
533. Berner MM, Hagen M, Kriston L. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD003546.
534. Konarzewska B, Woeczyski S, Szulc A et al. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:129-39.
535. van Bruggen M, van Amelsvoort T, Wouters L et al. Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:989-95.
536. Hanssens L, L'Italien G, Loze JY et al. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry* 2008;8:95.
537. Knegtering H, van den Bosch R, Castelein S et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:711-7.
538. Knegtering H, Boks M, Blijd C et al. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 2006;32:315-26.
539. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Psychiatry* 2006;21:251-8.
540. Byerly MJ, Nakonezny PA, Bettcher BM et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Schizophr Res* 2006;86:244-50.
541. Kelly D., Conley RR. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:340-6.
542. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*

- 2005;66:761-7.
543. Dossenbach M, Erol A, el Mahfoud Kessaci M et al. IC-SOHO Study Group. Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004;65:312-21.
  544. Knegtering R, Castelein S, Bous H et al. A randomized openlabel study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:56-61.
  545. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Rejas J et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 2003;29:125-47.
  546. Kim KS, Pae CU, Chae JH et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002;63:408-13.
  547. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:765-74.
  548. Lee KU, Lee YM, Nam JM et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction among newer antidepressants in a naturalistic setting. *Psychiatry Investig* 2010;7:55-9.
  549. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 2002;69:119-40.
  550. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:357-66.
  551. Montejó AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62:10-21.
  552. Ginsberg LD. Impact of drug tolerability on the selection of antidepressant treatment in patients with major depressive disorder. *CNS Spectr* 2009;14:8-14.
  553. Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry* 2002;63:13-6.
  554. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002;36:1577-89.
  555. Einarsón A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009;15:183-92.
  556. Trixler M, Gati A, Fekete S et al. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005;65: 1193-206.
  557. Lund N, Pedersen LH, Henriksen TB. Selective serotonin reuptake inhibitor or exposure in utero and pregnancy outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:949-54.
  558. Tuccori M, Testi A, Antonioli L et al. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clin Ther* 2009;31:1426-53.
  559. Oberlander TF, Warburton W, Misri S et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using populationbased linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:898-906.
  560. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161:608-20.
  561. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety* 2010;27:675-86.
  562. Kenkre AM, Spadigam AE. Oral health and treatment needs in institutionalized psychiatric patients in India. *Indian J Dent Res* 2000;11:5-11.
  563. Thomas A, Lavrentzou E, Karouzou C et al. Factors which influence the oral condition of chronic schizophrenia patients. *Spec Care Dentist* 1996;16:84-6.
  564. Velasco E, Machuca G, Martínez-Sahuquillo A et al. Dental health among institutionalized psychiatric patients in Spain. *Spec Care Dentist* 1997;17:203-6.
  565. Velasco-Ortega E, Monsalve-Guil L, Velasco-Ponferrada C et al. Temporomandibular disorders among schizophrenic patients. A case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:315-22.
  566. Lewis S, Jagger RG, Treasure E. The oral health of psychiatric inpatients in South Wales. *Spec Care Dentist* 2001;21:182-6.
  567. Clark DB. Dental care for the patient with bipolar disorder. *J Can Dent Assoc* 2003;69:20-4.
  568. Friedlander AH, Birch NJ. Dental conditions in patients with bipolar disorder on long-term lithium maintenance therapy. *Spec Care Dentist* 1990;10:148-51.
  569. McCreddie RG, Stevens H, Henderson J et al. The dental health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110: 306-10.
  570. Tang WK, Sun FC, Ungvari GS et al. Oral health of psychiatric inpatients in Hong Kong. *Int J Soc Psychiatry* 2004;50:186-91.
  571. Ramon T, Grinshpoon A, Zusman SP et al. Oral health and treatment needs of institutionalized chronic psychiatric patients in Israel. *Eur Psychiatry* 2003;18:101-5.
  572. Kilbourne AM, Horvitz-Lennon M, Post EP et al. Oral health in Veterans Affairs patients diagnosed with serious mental illness. *J Public Health Dent* 2007;67:42-8.
  573. Hede B. Dental health behavior and self-reported dental health problems among hospitalized psychiatric patients in Denmark. *Acta Odontol Scand* 1995;53:35-40.
  574. British Society for Disability and Oral Health. Oral health care for people with mental health problems — guidelines and recommendations. [www.bsdo.org.uk](http://www.bsdo.org.uk).
  575. Friedlander AH, Friedlander IK, Marder SR. Bipolar I disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc* 2002;133:1209-17.
  576. Friedlander AH, Marder SR. The psychopathology, medical management and dental implications of schizophrenia. *J Am Dent Assoc* 2002;133:603-10.
  577. Nielsen J, Munk-Jørgensen P, Skadhede S et al. Determinants of poor dental care in patients with schizophrenia: a historical, prospective database study. *J Clin Psychiatry* (in press).
  578. Mackell JA, Harrison DJ, McDonnell DD. Relationship between preventative physical health care and mental health in individuals with schizophrenia: a survey of caregivers. *Ment Health Serv Res* 2005;7:225-8.
  579. Persson K, Axtelius B, Soderfeldt B et al. Monitoring oral health and dental attendance in an outpatient psychiatric population. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2009;16:263-71.
  580. Kwan S, Petersen PE. Oral health: equity and social determinants. In: Blas E, Sivasankara Kurup A (eds). *Equity, social determinants and public health programmes*. Geneva: World Health Organization, 2010:159-76.
  581. Adams D, Ball C. Physical morbidity in elderly psychiatric inpatients: prevalence and possible relations between the major mental disorders and physical illness. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:248-53.
  582. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:27-41.
  583. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:141-6.
  584. De Hert M, Hudyana H, Dockx L et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry* (in press).
  585. Buscema CA, Abbasi QA, Barry DJ et al. An algorithm for the treatment of schizophrenia in the correctional setting: the Forensic Algorithm Project. *J Clin Psychiatry* 2000;61:767-83.
  586. Dennison C, Prasad M, Lloyd A et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005;23:461-76.
  587. Hayes G, Gibler B. Clozapine-induced constipation. *Am J Psychiatry* 1995;152:298.
  588. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM et al. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry* 2008;69:759-68.